

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Marjan LITAUER

Né le 18 février 1907 à LODZ (Pologne)

LES PURPURAS AIGUS HÉMORRAGIQUES
avec Syndrome agranulocytaire
au cours du traitement antisymphilitique

Président ; **M. CARNOT**, Professeur

IMPRIMERIE D'ALÉSIA

143, Rue d'Alésia

PARIS

1932

LE DOYEN.... V. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESCREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIQNEL-LAVASTI
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	CARNOT.
	BESANÇON.
	AQHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELbet.
Clinique chirurgicale	CUNéo.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEQUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
	MAUCLAIRE.
Professeur sans chaire	MULON.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1932

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Marjan LITAUER

Né le 18 février 1907 à LODZ (Pologne)

LES PURPURAS AIGUS HÉMORRAGIQUES
avec Syndrome agranulocytaire
au cours du traitement antisypilitique

Président ; **M. CARNOT**, Professeur

IMPRIMERIE D'ALÉSIA

143, Rue d'Alésia

PARIS



A MON PERE ET A MA MERE

*Bien faible témoignage de mon
amour filial et de ma reconnais-
sance pour tous les sacrifices
consentis.*

A MA SOEUR

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

Officier de la Légion d'Honneur,
Professeur de la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu,
Membre de l'Académie de Médecine,

*qui a bien voulu nous accueillir
dans son service et nous a fait
le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE DELAFONTAINE

Ancien Interne des Hôpitaux,
Chef de Clinique à la Faculté,

*qui nous a inspiré et guidé dans
ce travail, notre reconnaissance
et sincères remerciements.*

AVANT-PROPOS

Au cours du traitement antisypilitique on observe parfois des accidents graves, caractérisés par des altérations sanguines profondes et qui se révèlent cliniquement par un purpura aigu avec hémorragies et une formule leucocytaire spéciale, rappelant celle de l'agranulocytose. Les purpuras postarsènobenzoliques ont été décrits depuis longtemps, mais leurs particularités hématologiques, cliniques et leurs modes d'apparition divers justifient des études nouvelles.

En effet, c'est une question d'un fort intérêt pratique, car ces accidents sont très graves, se terminant souvent par la mort. D'autre part, les facteurs étiologiques sont bien précisés, c'est le traitement antisypilitique, qui en est la cause, donc il serait intéressant de mettre en évidence dans quelles conditions ces accidents peuvent avoir lieu, pour savoir les éviter et le cas échéant arrêter le traitement, qui leur a donné naissance; réaliser ainsi une prophylaxie efficace. Il faudrait dans ce but tenir compte de la quantité et de la qualité du médicament employé et surtout reconnaître les sujets susceptibles de présenter ces accidents, d'où la notion du terrain, de la plus haute importance. Il nous semble possible, dans certains cas du moins, par des examens hématologiques complets de découvrir, avant ou au cours du traitement, des troubles sanguins, qui contreindiquent l'emploi des traitements brutaux et obligent à une prudence particulière avec surveillance étroite des malades. Enfin, il serait très intéressant de rapprocher ces états des

différents états hématologiques voisins et en particulier de cette affection si curieuse, qui est l'agranulocytose.

Nous avons eu l'occasion, pendant notre stage en vue de thèse, dans le Service de M. le Professeur Carnot, à la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu, d'observer un cas très intéressant d'un syndrome hémorragique survenu au cours du traitement antisypilitique et s'accompagnant d'une formule sanguine curieuse. C'est à propos de ce cas, publié d'ailleurs depuis par MM. P. Carnot, P. Delafontaine et P. Véran, que nous avons eu l'idée d'étudier cette question et il nous a été donné de retrouver dans la littérature médicale de ces dernières années vingt-trois autres cas, les uns calqués sur les autres, montrant une homogénéité parfaite dans l'ensemble des manifestations.

HISTORIQUE

Ehrlich en 1910, met au point la formule de l'arsénobenzol et le place à la disposition des thérapeutes, mais déjà au cours de la même année, Jadassohn, au Congrès de Berne, signala, dans une statistique de 133 syphilitiques traités par l'arsénobenzol, un cas de purpura consécutif à l'administration de ce médicament. Deux ans après, Brauer apporte trois nouveaux cas semblables, observés dans une statistique de 15.000 syphilitiques traités par le 606. En France ce fut Hudelo, qui le premier publia un cas en 1915, mais seulement les travaux de Leredde et de M. Marcel Labbé, en 1919, ont attiré l'attention des médecins français sur ces accidents. Depuis ce temps-là, les publications se multiplient, des études d'ensemble ont été faites par Rabut et Oury, P. Emile-Weill et Isch-Wall en France, Roskam, Léspine, Féron et Wydooghe en Belgique, Feinberg, Feit, Kerl, Sorinson et Pechur dans les pays Anglo-Saxons. Les purpuras postarsénobenzoliques ont été, en outre, étudiés d'une façon précise au cours du III^e Congrès de Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, tenu en 1926, à Bruxelles, et dans les thèses de Boutelier, Daviot, Chambon, Georgiadès et celle très documentée de P.-H. Sicard.

Cependant, ce n'est pas seulement au cours du traitement arsénical, que les accidents purpuriques et cutanés ont été signalés, car dès 1922, Fournier et Guénot ont signalé du purpura léger postbismuthique et les observations de Hudelo et Rabut, Bouilla, Legewie, Bueler, Betz, Marcozzi,

Mienicki, ont confirmé des altérations sanguines dues à ce médicament et, en 1924, Ahlswede et Busch observent des modifications sensibles de la formule sanguine à la suite des injections de bismuth et exigent l'arrêt du traitement par ce médicament. Tous les auteurs notent au cours de ces accidents des modifications de la formule de globules blancs, mais il fallait arriver à 1922 pour pouvoir interpréter ces états.

C'est à cette époque, que W. Schultz rapporta à la Société de Médecine de Berlin, cinq cas d'une affection typique à étiologie inconnue, qu'il appella : l'agranulocytose. C'était une maladie grave, à allure septicémique, survenant chez les sujets jeunes, femmes en général, caractérisée par une angine nécrotique, par de l'ictère et une formule sanguine spéciale, sans changement du nombre des globules rouges et des plaquettes, mais une forte leucopénie et une diminution notable du nombre relatif et absolu de polynucléaires neutrophiles, qui parfois manquaient complètement. Dans la description de Schultz, la maladie se terminait toujours par la mort et à l'autopsie on trouvait, à part des lésions nécrotiques de muqueuses, une aplasie de la moelle osseuse et une absence complète des éléments granuleux à l'étude microscopique.

A la suite de cette communication, les observations se sont multipliées dans tous les pays; en France, le premier cas fut observé par Flandin en 1926; les travaux d'ensemble furent faits par MM. Aubertin et R. Lévy, Roch et Mozer, Mouzon, P. Chevallier et ont donné sujet aux thèses de Galavielle et Pouyet. Mais à la suite de ces nombreux travaux, il a été impossible de conserver à l'agranulocytose les limites tracées un peu artificiellement par Schultz; on a observé, en effet, des agranulocytoses d'origine infectieuse

et toxique; des formes sans ictère, sans angine, des formes curables et tous ces cas montraient un caractère constant — la formule leucocytaire caractéristique, pouvant être, ou non, associée aux modifications des éléments rouges et des plaquettes du sang, avec des syndromes cliniques correspondants. Toutes ces considérations ont amené l'Ecole Française à regarder l'agranulocytose comme une maladie typique dans la conception de Schultz, mais pouvant présenter des nombreuses formes apparentées, peut-être de transition. MM. Aubertin et R. Lévy ont particulièrement insisté dans leur excellente revue générale parue en 1928, sur ces formes atypiques, qu'ils appellent : « les Syndromes agranulocytaires » et sur leur fréquence à la suite des injections des arsénobenzènes. Ces formes, souvent associées aux autres manifestations sanguines et apparues au cours du traitement de la syphilis, n'ont peut-être pas suffisamment attiré l'attention des cliniciens, car souvent, elles étaient masquées par la prédominance clinique, soit de l'anémie, soit du purpura. Mais nos premières observations, retrouvées dans la littérature, datent de 1916 (Evans) et en 1920 et 1921 Moore, en Amérique, avec différents collaborateurs ont observé des formules leucocytaires anormales avec des accidents graves, consécutifs à des injections des arsénicaux et semblables à ceux, que Sellîng, en 1912, et Faure-Beaulieu et Lévy-Bruhl, en 1926, ont observé à la suite de l'intoxication par le benzol. Enfin, ces dernières années, les syndromes agranulocytaires purs ou associés ont été observés après le traitement bismuthique par MM. Aubertin, Blankstein et Lehmann, par Mouquin et Fleury, Sézary et Boucher et confirmés par les remarques récentes de Naegeli, au cours de la Réunion Dermatologique de Strasbourg, en 1930.

ETUDE CLINIQUE ET HEMATOLOGIQUE

L'apparition de ces accidents est très souvent précédée par des signes prodromiques pouvant donner l'éveil au clinicien. On retrouve, en effet, dans la majorité de cas rapportés, des signes d'intolérance aux médicaments employés; dans trois cas seulement le traitement a été parfaitement bien supporté et dans cinq autres, nous n'avons pas pu trouver des précisions sur ce sujet.

Ces signes sont très variables; tantôt, c'est une intolérance vis-à-vis des plusieurs médicaments (obs. 1 et 9), tantôt, elle est isolée, survenant une seule fois, très souvent immédiatement avant le début des accidents graves, ou bien elle se répète à chaque cure entreprise par un médicament donné. Les signes sont très polymorphes; ils consistent fréquemment en une sensation de fatigue, une céphalée, une anorexie, ou bien ce sont des poussées fébriles, des érythèmes scarlatiniformes ou morbilliformes, des phénomènes purpuriques ou hémorragiques isolés et discrets, des crises nitritoïdes plus ou moins graves, des manifestations digestives, syncopales ou douloureuses. Mais après un temps variable surviennent des phénomènes graves, marquant ainsi le début de l'affection.

Les accidents débutent en général brusquement, soit par la reprise des phénomènes constatés auparavant, soit par l'apparition de nouveaux symptômes, caractéristiques de la maladie et amenant par leur allure d'emblée grave l'hospitalisation des malades.

Les phénomènes généraux revêtent dès le début une forme d'intoxication sérieuse.

La fièvre, très élevée, est un symptôme constant, elle oscille, dans la majorité de cas, entre 38° et 40°, présentant

une courbe irrégulière d'infection grave; dans un seul cas (obs. 16) la fièvre manquait, la température ne dépassant pas 37°2. Parallèlement, l'état général est très altéré, les malades sont prostrés, asthéniés, se plaignent de céphalée, de sensation de brisement, l'appétit est nul, la langue souvent chargée. L'examen général ne révèle pas de signes spéciaux, le cœur et les poumons sont normaux, sauf si une complication survient, le pouls est rapide, la tension un peu abaissée. L'abdomen est souple, le foie ne déborde qu'exceptionnellement, les fausses côtes, la rate n'a été retrouvée augmentée que deux fois, dont une fois d'une façon passagère. On n'a jamais observé des adénopathies, sauf de cause locale. Aucun signe nerveux; très rarement, il y a de l'ictère mais souvent la peau est pâle, les muqueuses exsangues en rapport avec le degré de l'anémie. Les urines sont de volume variable contenant souvent un peu d'albumine et de l'urobiline. L'attention est portée surtout vers deux symptômes importants, qui sont les phénomènes nécrotiques et les hémorragies.

Les phénomènes nécrotiques n'ont pas été retrouvés dans six cas; dans tous les autres ils étaient accentués, s'observant surtout au niveau de la bouche. En effet, l'angine existe dans la moitié des cas; elle revêt la forme d'ulcération des amygdales ou de la luette, recouverte d'un enduit sanieux, grisâtre et qui se nécrose de bonne heure. Parfois ces lésions des amygdales sont recouvertes par des fausses membranes, d'autres fois elles présentent l'aspect de l'angine de Vincent à forte tendance nécrotique. Les prélèvements, effectués à ce niveau etensemencés, ont fait découvrir une flore microbienne multiple, des cocci, des fusospirilles, qui par leur inconstance et leur diversité ne montrent rien de caractéristique. Cette angine est accompagnée

de dysphagie, constituant parfois le premier symptôme; les ganglions régionaux ne sont perceptibles que dans un petit nombre des cas et alors ils ne sont pas en rapport avec la gravité de ces phénomènes.

Mais ces nécroses ne s'observent pas seulement au niveau des amygdales, elles peuvent revêtir la forme de stomatite nécrotique, des ulcérations, nécrosées ensuite, de la muqueuse de la face interne de la joue ou du voile du palais; ou bien, comme dans l'observation, que nous avons étudiée dans le service du Professeur Carnot, se traduire par la nécrose subite de l'ulcération gommeuse de la joue, qui avait déterminé l'application du traitement antisypilitique. Cette nécrose de l'ulcération gommeuse a été le symptôme d'alarme des phénomènes purpuriques et de découverte des modifications sanguines dans le sens de l'agranulocytose. Il nous semble, que ces phénomènes nécrotiques à siège non amygdalien, constituent l'équivalence de l'angine agranulocytaire, dont la constance n'est pas absolue selon les observations récentes (Blunner, Reyhe), mais, qui constituait un des principaux symptômes dans la description de Schultz.

Les phénomènes hémorragiques et le purpura sont des symptômes constants et d'autant plus importants, qu'ils constituent le tableau dominant la maladie et qu'ils sont des signes frappant le plus le clinicien.

Le purpura est d'intensité variable, il est souvent généralisé sur tout le corps, mais fréquemment il siège sur les membres seulement, il peut être même très discret. Les taches purpuriques peuvent être de dimensions variables; de pétéchies aux taches lenticulaires, toutes les variétés s'observent. Très souvent des grandes ecchymoses l'accompagnent, elles peuvent dominer le tableau, parfois les

hémorragies de la peau ne se révèlent que par une tendance ecchymotique au niveau des lieux de frottement et des piqûres. Dans un seul cas, le purpura n'est apparu, qu'au quatrième jour de la maladie (obs. 13).

Les hémorragies constituent le symptôme, qui inquiète d'emblée le malade et l'amène à consulter. Elles se traduisent dans deux tiers des cas par de gingivorragies, c'est souvent une avulsion dentaire, qui en est la cause première. Mais on observe toutes les variétés : des épistaxis, des hématomèses, des hémoptysies, du mélaena; chez la femme ce sont souvent des règles prolongées outre nature ou bien des métrorragies survenant sans cause locale, même après la ménopause (obs. 5 et 20). L'hématurie est plus rare, mais a été observée (obs. 18 et 20).

Ces hémorragies peuvent être isolées, mais le plus souvent elles sont abondantes, difficiles à arrêter, prolongées et présentant parfois plusieurs variétés chez le même sujet. Les transfusions sanguines semblent avoir une influence notable sur elles, mais l'amélioration est fréquemment passagère et la répétition de déperditions sanguines amène une anémie de plus en plus prononcée.

Ce tableau clinique évolue de façon différente, tantôt tous les symptômes s'améliorent, les hémorragies s'arrêtent, les phénomènes graves rétrocedent et le malade guérit; tantôt, cas le plus fréquent, tous les troubles s'accroissent et le sujet meurt subitement en coma ou à la suite d'une hémorragie particulièrement grave. Parfois, malgré une amélioration nette, mais passagère, la mort survient brusquement; souvent une complication pulmonaire ou nerveuse amène une issue fatale.

Les examens de sang, qu'il faut toujours pratiquer et

multiplier, montrent des modifications profondes avec des particularités propres à ces syndromes.

Les éléments rouges montrent, soit un degré d'anémie profonde, soit au contraire très peu marquée. En effet, nous retrouvons dans cinq de nos observations (1, 2, 13, 18, 20), un chiffre de globules rouges supérieur à 4 millions, le taux d'hémoglobine dans ces cas varie de 64 % à 90 %. Dans six autres cas (obs. 3, 4, 5, 6, 12, 21) le chiffre d'érythrocytes dépassait 3 millions, dans tous les autres il était inférieur à ce taux et s'abaissait dans l'observation 14 au chiffre de 1.090.000. Mais dans presque tous les cas, l'anémie s'accroissait au fur et à mesure que les hémorragies se répétaient et dans les cas suivis de guérison l'augmentation du nombre de globules rouges ne se dessinait qu'après un temps parfois très long.

Ce qui est curieux à constater, c'est que les premières numérations globulaires peuvent montrer un degré d'anémie déjà très accentué, alors que les hémorragies ont été modérées, mais qu'ensuite leur répétition montre une diminution progressive du nombre de globules rouges, en rapport avec l'abondance des hémorragies. Cela nous mène à considérer l'anémie comme un symptôme initial dans la moitié des cas, mais il faut y opposer les autres observations où ce symptôme a fait totalement ou partiellement défaut.

Par contre, les globules blancs sont d'emblée très diminués, la leucopénie est une manifestation constante des accidents, que nous avons en vue et même, si dans les observations 3 et 24, elle n'est pas très accentuée, les particularités de la formule leucocytaire sont trop caractéristiques pour la considérer comme normale. Le taux de globules blancs peut atteindre un chiffre extrêmement bas, il est de 500 dans les cas 2 et 10 et s'abaisse à 400 dans l'obser-

vation 8. Les variations de ce taux sont très importantes à considérer, car elles peuvent servir à établir des données de pronostic.

Mais tous les éléments blancs ne subissent pas une diminution équivalente; en effet, la proportion des différentes formes leucocytaires révèle des modifications sensibles caractéristiques des syndromes agranulocytaires.

En effet, on retrouve ici une forte diminution du nombre des polynucléaires neutrophiles; ce fait, qui était entrevu par Rabut et Oury, Louste, Georgiadès et P.-H. Sicard n'a jamais atteint un chiffre aussi bas dans leurs observations et n'a pu être amené à la valeur d'un symptôme, qu'après la description de l'agranulocytose. Dans toutes nos observations le pourcentage des polynucléaires neutrophiles oscille entre 0 et 33 % et nous voyons, que le chiffre le plus élevé ne dépasse pas la moitié de la proportion normale.

Cependant la considération de ce chiffre relatif des neutrophiles n'est pas suffisante; il faut évaluer le nombre exact de ces éléments et alors, on est frappé par sa diminution considérable; nous retrouvons des cas (obs. 6, 10) où les neutrophiles manquent complètement, d'autres (obs. 7, 8, 11, 21) où ils sont en nombre inférieur à 50, mais à côté de ces cas extrêmes nous retrouvons des chiffres supérieurs à 400 et même (obs. 14) un de 990 d'éléments neutrophiles. C'est d'ailleurs pour cela, que dans l'observation 3, nous avons pu parler d'agranulocytose; malgré le nombre total de globules blancs de 5.200, car les polynucléaires neutrophiles n'y figuraient, que dans 5 %, c'est-à-dire 260 éléments. Une remarque semblable concerne l'observation 24. Nous voyons, en outre, l'importance du chiffre absolu des neutrophiles par ce fait, que tandis que dans nos cas le chiffre relatif arrive à la moitié du chiffre normal de neu-

trophiles, le nombre absolu le plus élevé n'atteint même pas un tiers de ce qui s'observe à l'état normal, d'où écart considérable pouvant prêter à des fausses interprétations.

Les autres éléments granuleux du sang, les polynucléaires éosinophiles, et basophiles jouent un rôle beaucoup plus restreint, ces derniers n'ont pas été observés, que d'une façon exceptionnelle. Par contre on retrouve dans quatre de nos cas (obs. 1, 9, 16, 19) l'existence d'une éosinophilie peu accentuée, fugace, qui n'influence pas beaucoup le chiffre des éléments granuleux, mais qui nous semble être d'un intérêt pronostique assez marqué.

Les mononucléaires ne suivent pas la diminution des éléments granuleux, leur chiffre absolu reste tel qu'à l'état normal, pouvant même subir une légère augmentation.

Enfin on ne retrouve en général pas des éléments anormaux du sang ou bien d'une façon passagère; d'ailleurs l'intérêt pratique n'en est pas influencé.

Les plaquettes suivent les autres éléments sanguins dans leur diminution; dans quinze observations, où leur nombre a été rapporté, leur chiffre était nettement abaissé à ce point parfois, qu'on ne pouvait pas les compter; une seule observation (10) montre un chiffre quasi-normal de 175.000.

L'étude clinique du sang nous révèle des troubles assez accentués; le temps de saignement, dans les cas où il était pratiqué montre un allongement anormal, pouvant dépasser une demi-heure (obs. 1, 4, 5, 11, 12, 14, 18); la coagulation sanguine se faisant parfois dans le délai et d'une façon normale (obs. 1, 2, 20), d'autres fois on observa de modifications notables : le caillot irrétractile, un allongement du temps de la coagulation allant jusqu'à trente-six heures dans le cas 15. Le signe de lacet, pratiqué dans six cas se montra positif cinq fois (obs. 1, 3, 9, 12, 16) et

une seule fois seulement négatif (obs. 18); on ne peut donc tirer de ces études de conclusions bien nettes.

ETIOLOGIE

(Conditions d'apparition)

Dans les cas visés dans ce travail nous n'avons en vue, que les accidents survenus au cours de différents traitements de la syphilis. Nous allons donc étudier d'abord les médicaments susceptibles de donner lieu aux purpuras hémorragiques agranulocytaires, leurs doses et la façon d'administration, pour envisager ensuite la question du malade lui-même, c'est-à-dire du terrain.

Les médicaments, qui semblent avoir une action prépondérante dans l'apparition de ces accidents, sont en premier lieu les arsénicaux et parmi eux les arsénobenzènes. Ceux-là ont été employés sous la forme d'arsénobenzol ou salvarsan allemand; soit, le plus souvent, sous la forme de novarsénobenzol français, néosalvarsan allemand ou néoarsphénamine américaine. Dans treize de nos observations, ces médicaments ont été employés seuls; dans huit autres, l'administration des arsénobenzènes a dû être interrompue de bonne heure à la suite des incidents de la thérapeutique, ou bien a été poursuivie concurremment avec d'autres agents antisyphilitiques, arsénicaux ou non. Cependant, il semble que la fréquence de cette étiologie tient beaucoup à la préférence, que donnent les médecins à ces médicaments dans le traitement de la syphilis; il n'en est pas moins vrai, que les médicaments moins fréquemment employés peuvent engendrer des troubles analogues. Ainsi, dans l'observation 2, la malade a été traitée uniquement par les injections de sulfarsénol.

D'autre part, les arsénicaux pentavalents ont été employés dans plusieurs de nos cas; dans l'observation 1, à la suite d'une seule injection de 0 gr. 15 de novar, déterminant un érythème scarlatiniforme discret, on a poursuivi le traitement par l'acétylarsan, qui a dû être arrêté par l'apparition du purpura; dans le cas 9, une première série de 914 a été arrêtée par l'existence d'un ictère, le malade est soigné ensuite par l'ingestion de tréparsol et de stovarsol, mais il semble que dans ce cas, c'est le bismuth, qu'il faut incriminer à la base des accidents.

En effet, dans ce dernier cas, la première série des injections de bismuth détermina déjà des phénomènes de faiblesse générale et de gingivorragies, mais la reprise des injections de muthanol combinées au stovarsol a amené le début des accidents graves. L'observation 3 est encore plus caractéristique, car le malade n'a pas reçu des injections d'arsénicaux depuis 1924, c'est-à-dire cinq ans avant le début des accidents. Il semble donc, que le bismuth peut être l'agent causal des purpuras avec agranulocytose, comme il peut engendrer le purpura seul (Legewie, Mienicki) ou l'agranulocytose pure (Aubertin, Blankstein et Lehmann, Mouquin et Fleury, Sézary et Boucher).

Quant au mercure, il nous semble qu'il joue seulement un rôle associé, comme dans les observations 1, 9, 22, car nous n'avons pas pu retrouver, dans la littérature, des cas assez probants pour incriminer ce médicament employé isolément.

D'ailleurs, nous sommes enclins à penser que, dans certains cas, ce n'est pas un seul médicament qui est coupable de production de ces accidents, mais qu'il faut compter avec les associations médicamenteuses, tellement fréquentes dans le traitement de la syphilis.

Les cures entreprises dans le traitement de nos malades n'ont rien de particulier; en général, on retrouve des doses moyennes, espacées selon les règles admises par les médecins, et parfois l'administration des médicaments était surveillée par des syphiligraphes très compétents. Ainsi, les doses maxima de novar ne dépassaient jamais 0 gr. 90, en totalisant 5 gr. 80 au plus par cure, mais il est curieux de remarquer que certains accidents ont eu lieu à la suite du début du traitement, où les doses injectées étaient loin d'atteindre la limite admise par tous. La malade de notre observation n'a reçu qu'une injection de 0 gr. 15 de gr14, dix injections de cyanure de mercure à 0,01 et trois d'acétylarsan de 1 cc., 2 cc. et 3 cc.; dans l'observation 13, le traitement consistait en six injections de 0 gr. 30 de novarsénobenzol.

La dernière dose injectée avant l'apparition des accidents, « la dose déchaînante », n'a rien de caractéristique, elle est parfois minime (de 0 gr. 30 dans l'observation 12), étant abaissée par suite d'intolérance du malade.

Après le traitement, les accidents apparaissent dans un temps très variable; il peut être très long (un à deux mois), mais très souvent, dans la moitié des cas environ, il est de quelques jours.

Dans trois observations, par contre (obs. 1, 12, 20), l'intervalle séparant la dernière injection antisypilitique et l'apparition des accidents n'est que de quelques heures, comme dans le cas 12 où les accidents ont débuté le soir même de l'injection, ou bien dans le cas 20 où la malade, avant de partir en vacances, se rend chez son médecin, et fut prise subitement dans le train des phénomènes graves, qui l'ont mené à la mort.

Cependant, il est très difficile de préciser le moment exact

du début de l'action néfaste du médicament sur l'organisme; chez plusieurs de nos malades, les signes d'intolérance, que nous avons déjà mentionnés, étaient très rapprochés des accidents graves.

La question de doses injectées et de l'intervalle entre la dernière et le début des accidents, n'est donc pas spécifique; cela s'observe dans tous les accidents de la thérapeutique antisymphilitique.

La constatation de signes d'intolérance est, d'ailleurs, de la plus haute importance; elle montre, en effet, chez certains sujets un mode spécial de réaction vis-à-vis de plusieurs médicaments; ce n'est plus un seul agent antisymphilitique qui est mal supporté, à chaque tentative de traitement le malade présente des accidents qui se répètent, soit quand le même médicament est repris, soit quand un autre mode de traitement est mis en œuvre. Ainsi, dans notre observation 1, la malade présente un léger érythème scarlatiniforme à la suite de novarsénobenzol, de la diarrhée après le cyanure de mercure, du coryza provoqué par l'iodure, et, enfin, du purpura agranulocytaire après l'acétylarsan. Ce qui nous mène à considérer chez certains malades un état particulier d'idiosyncrasie à des agents toxiques, mais qu'il est probablement impossible à dépister.

Il nous semble, cependant, qu'il y ait dans certains cas l'existence d'un terrain spécial, qu'il serait bon de reconnaître précocement. Malheureusement, les précisions sur l'état antérieur des malades ne sont pas indiquées, dans nos observations, d'une façon exacte; nous retrouvons seulement, dans l'observation 2, que la malade présentait des ecchymoses fréquentes avant son mariage, cause de l'infection syphilitique. Mais tous les auteurs sont de parfait accord, que les purpuras postarsénobenzoliques évoluent de

préférence chez les sujets présentant, ce que M. P.-E. Weill appelle : « le sol hématique ». Il nous semble que c'est une conception pleinement justifiée, mais les tares sanguines ne sont pas très apparentes dans nos cas, et elles n'ont pas été recherchées **d'une** façon précise dans aucune de nos observations, il est donc très difficile d'en tirer des conclusions.

L'étude de l'âge de nos malades montre que ces accidents évoluent chez des adultes jeunes, en général; six, parmi vingt-quatre des sujets, ont dépassé la quarantaine. De même, on retrouve quatorze cas survenus chez les hommes pour dix concernant les femmes, il y a donc, ici encore, une discordance avec la description première de Schultz, qui attribuait l'agranulocytose au sexe féminin seulement.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les autopsies de malades, morts à la suite des accidents que nous étudions, montrent des lésions macroscopiques ne justifiant pas les phénomènes graves observés pendant la vie, mais, à l'examen microscopique, on trouve des altérations des organes hématopoïétiques, surtout de la moelle osseuse, caractéristiques de l'agranulocytose.

Les lésions des organes confirment, en général, les symptômes locaux de la maladie, ce sont des lésions ulcéro-nécrotiques de différentes muqueuses, des infiltrations hémorragiques des organes internes ou des vérifications de complications constatées à la phase ultime de la maladie.

Parfois on trouve une légère augmentation de volume de la rate et du foie; ce dernier organe présente quelquefois une dégénérescence graisseuse, et dans l'observation 18 renfermait une forte quantité d'arsenic.

Les ganglions ne présentent rien d'anormal; parfois, dans le cas d'une angine nécrotique ou autre, les ganglions satellites sont augmentés de volume, mais non suppurés.

La moelle des os longs est dégénérée, grasseuse, de couleur jaune-brunâtre pouvant aller jusqu'à une teinte franchement chocolat, mais souvent cette altération n'est pas aussi accentuée, et on observe quelques taches grasses seulement.

Au microscope, les organes hématopoïétiques ne présentent aucun signe d'activité pour la formation de globules blancs granuleux. Cela s'observe le mieux au niveau de la moelle osseuse, où on constate la présence presque exclusive de mononucléaires avec des éléments granuleux très rares ou même totalement absents. Ces lésions sont concordantes avec celles observées par Lovett, Versé, Piette dans l'agranulocytose typique, et qui, selon la conception des auteurs allemands, peuvent seules confirmer le diagnostic de cette maladie.

Il est possible de faire les mêmes constatations histologiques pendant la vie du malade, et dans l'observation, où pourtant les accidents ont été suivis de guérison, la ponction du sternum et l'examen de la moelle osseuse retirée a permis de retrouver la même image microscopique.

PATHOGENIE

La pathogénie de purpuras, avec syndrome agranulocytaire survenant au cours du traitement de la syphilis, pose une série de problèmes fort complexes.

Quelle est la part du facteur toxique dû aux différents médicaments employés? Faut-il invoquer le rôle d'éléments associés, infectieux en particulier? Quelle place faut-il réserver au terrain sur lequel surviennent ces accidents? Par ailleurs, il resterait à déterminer par quel mécanisme intime se produisent le purpura, les hémorragies, l'anémie et surtout l'agranulocytose.

Nous n'avons pas la prétention d'apporter des éléments à la solution de ces redoutables problèmes, qui dépassent le cadre de notre étude essentiellement pratique. Nous voulons seulement indiquer brièvement, ici, l'intérêt pathogénique des accidents qui font l'objet de cette thèse.

La majorité des auteurs estime que l'élément toxique constitue le facteur essentiel.

Les arsénobenzènes sont des agents toxiques anticoagulants *in vivo* et *in vitro* (Flandin, Tzanck, Nolf, Helmanowa, Launay, Langlois et Binet). C'est là, un fait essentiel dans la compréhension du purpura et des hémorragies; Rabut et Oury, Lespine et Féron, ainsi que les auteurs allemands, incriminent l'action vaso-dilatatrice de ces médicaments dans la production des accidents hémorragiques.

Si l'on tente de préciser le rôle respectif des divers éléments constitutifs des corps complexes, qui sont les arsénobenzènes, on peut envisager, tout d'abord, l'action de l'arsénic. Mais on a fait remarquer, à juste titre, que les signes habituels et les lésions caractéristiques de l'intoxica-

tion arsenicale manquent dans les cas observés (Georgiadès, P.-H. Sicard). Et la possibilité d'apparition d'agranulocytose à la suite d'injection de sels organiques d'acide arsénique, comme dans le cas de Wheelihan, ne constitue pas une preuve suffisante.

L'action du noyau benzol a été souvent incriminée, dans de nombreux accidents consécutifs, à l'administration des arsénobenzènes. Cette action est particulièrement à retenir dans les accidents sanguins. Des faits analogues ont, en effet, été observés au cours de l'intoxication chronique, professionnelle ou expérimentale, par le benzol : telles les observations de Santesson (de Stockholm), de Sellíng, de Delarue (thèse Paris, 1920). Mais des accidents du type que nous étudions ont été observés, au cours du traitement par des arsénicaux, comme l'acétylarsan, qui ne comportent pas de noyau benzénique.

Le noyau sulfureux des arsénobenzènes a été également incriminé par les auteurs belges, mais M. P.-E. Weill a vu le purpura apparaître à la suite d'injections de 132 Pomaret, qui ne contient pas ce noyau.

D'ailleurs, quelle que soit l'importance du rôle du groupe des médicaments antisyphilitiques arsénicaux, elle n'est certainement pas exclusive, puisque des observations très démonstratives ont été publiées à la suite des traitements faits uniquement avec des sels de bismuth.

La variabilité de doses des différents médicaments, qui ont provoqué les accidents, cadre assez mal avec la notion d'une intoxication, et, dans bien des cas, la notion d'intolérance est parfois multiple; l'observation 1 est à ce titre particulièrement remarquable, comme nous l'avons déjà indiqué.

De tels faits montrent sans conteste l'importance du ter-

rain dans l'éclosion des accidents que nous étudions. Ce rôle du terrain apparaît plus manifeste encore, lorsqu'on a pu établir que le sujet présentait avant le traitement des tares hématiques caractérisées. Mais quelle que soit l'importance de cet élément, il ne peut, lui non plus, être appliqué à la totalité des cas. Et, parfois, les accidents surviennent chez des malades dont l'examen préalable avait pu vérifier l'absence de toute tare sanguine.

Il apparaît donc comme extrêmement difficile de vouloir définir et préciser le rôle respectif du toxique médicamenteux, du terrain et de l'élément infectieux surajouté sur lequel les observations que nous avons étudiées n'apportent pas d'arguments décisifs. Pareille difficulté est notée, d'ailleurs, dans l'interprétation des divers accidents survenant au cours du traitement de la syphilis, et l'éclectisme paraît actuellement la doctrine la plus sage.

La production de l'agranulocytose est aussi interprétée de différentes façons; certains auteurs incriminent, non sans raison, semble-t-il, une altération de la moelle osseuse par les agents toxiques, qui, selon Jedlicka, Benhamou, réagit soit par un trouble du système régulateur de globules blancs, soit par une paralysie momentanée ou définitive de la production des éléments granuleux. Les médicaments auraient eu, selon Moore, une action sélective sur les granulocytes, et si cette action était quelque peu prolongée, l'agranulocytose deviendrait complète. En tout cas, la plupart des auteurs font jour à l'aplasie médullaire un rôle prépondérant, surtout en cas de terrain propice, le plus souvent hémogénique, hépatique ou dysendocrinien.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de purpuras hémorragiques, avec syndrome agranulocytaire est en général facile, ces accidents se caractérisant par la coexistence du purpura, signe clinique le plus frappant, avec les hémorragies, d'un état général grave et d'une formule sanguine spéciale. Les accidents étudiés surviennent au cours d'un traitement antisyphilitique, il faut donc, tout d'abord, éliminer de ce cadre le purpura syphilitique.

Cette différenciation est d'une importance capitale, car, dans les accidents étudiés la médication poursuivie donne des résultats désastreux, pouvant aller jusqu'à la mort; c'était le cas d'un chanteur connu, dont M. Hudelo racontait, dans son enseignement, l'histoire. Mais la syphilis n'est hémorragipare qu'exceptionnellement; le purpura syphilitique est une rareté, et le plus souvent s'ajoute aux autres lésions évolutives, en leur donnant un aspect tout à fait spécial, comme dans la roséole syphilitique hémorragique, ou la dermite pigmentée et purpurique de Fabre. Ce n'est que chez le nouveau-né, que la syphilis peut être à l'origine du purpura, accompagné souvent d'ictère et d'autres hémorragies, surtout du mélaena.

Il est très aisé d'éliminer des cas étudiés les purpuras simples, par l'absence d'hémorragie, et la formule sanguine normale.

Par contre, le diagnostic de ces purpuras avec syndrome agranulocytaire, avec les autres variétés de purpuras hémorragiques toxiques, n'est pas toujours facile, car on observe toutes les formes de transition. Ainsi, dans les observations rapportées par Georgiadès et P.-H. Sicard, dans leurs thèses,

on note souvent un purpura hémorragique avec leucopénie, et une diminution du chiffre relatif et absolu de neutrophiles. Dans ces cas, comme dans ceux de Rabut et Oury, le nombre absolu des éléments granuleux était, il est vrai, très abaissé, mais il y avait en même temps une chute parallèle, marquée des éléments mononucléaires; tandis que, dans nos observations, le nombre de ces éléments reste plus ou moins normal, et ce sont seulement les polynucléaires granuleux, qui ont une perte considérable. Mais ces considérations ne sont pas toujours valables, et il existe parfois des cas où la formule leucocytaire est très difficile à interpréter.

Plus rarement, la notion de la syphilis et du traitement consécutif peut ne pas être évidente, les malades ayant intérêt à le dissimuler, comme c'était le cas dans l'observation II, où on a appris, après la mort du sujet seulement, qu'il a subi un traitement par le novarsénobenzol. Alors, on pourrait confondre ces accidents avec les purpuras idiopathiques ou avec les septicémies avec purpura, surtout qu'on a obtenu, rarement d'ailleurs, une hémoculture positive, indiquant la présence de streptocoques ou de pneumocoques, qui sont considérés par plusieurs auteurs comme des agents d'infection associée. Donc le dépistage de la syphilis, ici comme dans un si grand nombre des affections en général, est d'une importance considérable.

Il nous semble que les purpuras hémorragiques avec syndrome agranulocytaire doivent rentrer dans le cadre des purpuras toxiques, formant une variété à part, à la suite de la formule leucocytaire spéciale, voisine de l'agranulocytose.

Celle-ci ne peut plus être considérée comme une maladie typique, autonome, selon sa description primitive, et Schultz, lui-même, dès 1925 (*Die akuten Erkrankungen der Gaumen-*

mandeln, p. 122), le pressentit en écrivant : « Les observations ultérieures vont montrer, si les cas avec une diathèse hémorragique manifeste surviennent, qui pourraient être assimilés à l'agranulocytose. » C'est l'opinion actuellement admise par les auteurs français, à la suite de MM. Aubertin, Benhamou, Langeron, Prouvost et Pouyet, et certains auteurs d'autres pays, comme Zadek, Steinert, Rose et Houser, Tempka, Smith, Roberts et Cracke. Tous considèrent, actuellement, l'agranulocytose comme une réaction particulière des organes leucopoïétiques vis-à-vis des différents agents toxiques, infectieux ou physiques (rayons X), mais pouvant se rencontrer dans les cas à étiologie inconnue. De même, la dénomination du syndrome de Schultz : *angina agranulocytica*, comme le voulait faire Friedemann, ne peut être maintenue; l'angine pouvant ne pas exister, ou, comme le pensent Benhamou, Leuchtenberger, Aubertin, Rose et Houser, n'est qu'une localisation secondaire des phénomènes ulcéro-nécrotiques, pouvant, d'ailleurs, intéresser d'autres muqueuses, que celles de la bouche.

Il resterait, enfin, sur un plan nosologique, et non plus pratique à préciser, la place des accidents étudiés dans le cadre de diverses hémopathies. Ces cas rentreraient, comme nous l'avons déjà mentionné, dans le grand groupe de purpuras toxiques avec une formule leucocytaire spéciale. Mais, à côté des cas typiques, il en existe d'autres, où un des éléments sanguins symptomatiques peut prendre une place prépondérante. Alors, le rapprochement de ces cas à l'anémie aplastique, l'aleucie hémorragique de Franck, ou même la leucémie aiguë, pourrait être justifiée, et ainsi se trouveraient réalisées de véritables formes de transition extrêmement communes, on le sait, dans toutes les affections sanguines.

PRONOSTIC

Le pronostic des purpuras hémorragiques avec syndrome agranulocytaire est, en général, grave, car nous relevons, dans nos vingt-quatre observations, seulement huit cas de guérison, la mortalité s'élève donc à 66 %.

L'évolution de ces accidents ne semble pas dépendre de la nature de médicaments employés, on observe, en effet, des cas mortels chez les malades traités avec les arsénobenzènes, le sulfarsénol, et même les sels de bismuth, tandis que des cas de guérison sont survenus à la suite d'administration de novarsénobenzol seul.

La question des doses injectées est plus complexe, il semble, en effet, que chez les sujets traités par des doses plus faibles, l'affection se termine plus fréquemment par la guérison, mais cela n'a rien d'absolu, il y a des cas où les doses injectées étaient pourtant massives, et les malades ont guéri. Il est possible que, dans certains cas où les petites doses ont déterminé de bonne heure des signes d'intolérance, l'arrêt précoce du traitement ait heureusement influencé l'évolution.

On ne peut non plus établir des données de pronostic d'après la gravité des symptômes cliniques, seule, peut-être, la fréquence et l'abondance des hémorragies pourrait être un élément important, mais encore cette règle n'est pas absolue.

Les examens hématologiques répétés nous éclairent mieux sur ce sujet, c'est l'évolution de l'anémie et de la neutropénie qui va régler le pronostic; ces symptômes s'intriquant, d'ailleurs, étroitement.

L'anémie progressive ne cédant pas aux transfusions,

ne s'accompagnant de signes de régénération érythrocytaire, est de très mauvais augure, mais, dans l'observation 15, le chiffre des globules rouges passe rapidement de 2.260.000 à 1.120.000, et le malade guérit; de même dans le cas 11, terminé par la mort, l'anémie est restée stationnaire.

La formule leucocytaire a une importance pronostique beaucoup plus grande, les cas de guérison observés s'accompagnaient, en général, d'une leucopénie peu marquée, mais, ici encore, nous retrouvons dans deux cas mortels (obs. 3 et 14) un chiffre de globules blancs élevé (5.200 et 3.300). Aussi, nous pensons que les éléments plus importants à considérer sont les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Dans presque toutes les observations à issue fatale, nous retrouvons un chiffre absolu de neutrophiles très bas, et leur évolution stationnaire, au cours de la maladie, sont deux symptômes fâcheux. C'est, d'ailleurs, sur les constatations du taux absolu de neutrophiles, que MM. Aubertin et R. Lévy ont fait la division des agranulocytoses postarsénobenzoliques en formes graves, avec un nombre de neutrophiles entre 1 et 40, et les formes frustes où ce chiffre est supérieur. Il nous semblerait difficile de faire des délimitations aussi précises et un peu artificielles, ne voyons-nous pas les cas 4 et 22 se terminer par la mort, alors que les polynucléaires étaient en un nombre supérieur à 350? De même, dans le cas 14, mortel lui aussi, il y avait 990 neutrophiles, mais l'anémie était ici tellement prononcée, que son rôle nous paraît prépondérant. Dans la majorité des cas cependant, le taux très bas des éléments granuleux implique un pronostic fâcheux; c'est, d'ailleurs, l'opinion de MM. Aubertin et R. Lévy.

La courbe d'éosinophilie sanguine, même irrégulière et peu accentuée, est très importante à considérer, car l'appar-

rition de ces éléments est d'un bon pronostic. Dans nos huit cas de guérison, on observe les éosinophiles quatre fois, donc dans une proportion élevée, et aucun cas mortel ne révèle la présence de ces éléments. Il nous semble donc légitime de parler ici d'une éosinophilie de guérison, phénomène observé dans très nombreuses circonstances de la pathologie humaine, comme l'ont indiqué MM. Chiray et Baudoin dans un tout récent article, et signalé au cours des états agranulocytaires par MM. Carnot, Delafontaine et Vêran, Mouquin et Fleury, Jedlicka, Lauter, Von Domarus, Landsberg. A la suite d'eux, Benhamou écrit : « Dans certains cas, le nombre d'éosinophiles augmentait en même temps que se dessinait la guérison. »

Les autres renseignements tirés de l'examen du sang, faisant ressortir le nombre de plaquettes, la modification du temps de saignement, du signe du lacet et de la coagulation, ne nous donnent pas d'éléments de pronostic bien précis, car, comme nous l'avons indiqué, tous ces signes se rencontrent d'une façon très variable, ne pouvant donner lieu à des conclusions bien nettes.

Nous voyons donc que les éléments de pronostic se basent sur le degré de l'anémie, de la neutropénie, mais surtout sur la considération de la carence des éléments granuleux et sur l'apparition inconstante, il est vrai, de l'éosinophilie.

Mais ces différents signes peuvent ne pas être très nets en les considérant séparément, et il faut concevoir des cas où leur constatation seule ne suffit pas à établir le pronostic; alors, l'ensemble de ces signes hématologiques avec les symptômes cliniques peuvent nous renseigner seulement sur l'évolution ultérieure de la maladie. Surtout que, dans certains cas, il faut aussi tenir compte du terrain sur lequel évoluent ces accidents, et ce rôle, aussi important en patho-

logie en général, l'est encore davantage ici. Les précisions sur ce sujet nous manquent dans la majorité des cas, mais l'ensemble des symptômes présentés par les malades, et l'allure même de l'évolution, nous permettent de soupçonner un organisme plus ou moins propice à l'éclosion et à l'aggravation de ces accidents. Il faut tenir évidemment compte des complications pouvant survenir au cours de la maladie, et qui évoluent chez les sujets déjà diminués de résistance.

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Les purpuras hémorragiques agranulocytaires ont été traités d'une façon variable par les auteurs, la diversité de moyens mis en œuvre prouve qu'ils ne sont que peu efficaces; nous ne retenons que trois méthodes, qui semblent avoir donné des résultats assez encourageants.

L'hémothérapie a été employée par un très grand nombre de médecins, soit sous la forme des injections du sang hétérogène citraté, soit par les transfusions sanguines répétées à dose faible de 250 cme., ou massive de 500 cme.

Leur action est parfois très nette; les hémorragies s'arrêtent, l'état général s'améliore, le taux des globules rouges, et plus rarement blancs, augmente; mais ces phénomènes sont passagers, et il faut répéter cette thérapeutique pour obtenir une amélioration nette. Mais il y a des cas où l'hémothérapie n'a aucune action, ou bien si les premières injections amènent une sédation de symptômes, les ultérieures n'agissent plus de la même façon, et la maladie poursuit son évolution fatale. Nous avons l'impression que cette thérapeutique et, en particulier, les transfusions ont une action sur les phénomènes hémorragiques et sur l'anémie,

mais peu d'influence sur le syndrome agranulocytaire. Mais, dans les cas suivis de guérison, à chaque transfusion l'amélioration est plus notable; il est vrai que ce sont surtout des cas à éléments pronostiques opportuns.

La radiothérapie du squelette à dose d'excitation, préconisée par Friedmann, a permis à cet auteur de constater, dans trois cas d'agranulocytose pure, une augmentation du nombre des leucocytes; dans notre observation 2, la malade était traitée de la même façon, et le même phénomène fut observé. Cependant, tous les auteurs sont d'accord que cette amélioration n'est que de courte durée et n'empêche pas, comme dans notre cas, l'évolution mortelle; plusieurs médecins n'ont même pas observé de phénomènes semblables. La mise en œuvre de ce traitement, combiné à l'hémothérapie, semble être légitime, car efficace dans certains cas où l'atteinte des organes hématopoïétiques n'est pas définitive.

La dernière méthode, la plus récente et pas encore expérimentée, est intéressante à signaler, car elle introduit le traitement opothérapique de l'agranulocytose. Ulrichs, promoteur de cette méthode, emploie, à part les irradiations osseuses, l'injection de l'extrait frais des organes, tels que la moelle osseuse, la rate, le thymus et l'hypophyse d'un chevreau de huit semaines. Les résultats seraient beaucoup plus rapides que dans les cas traités par l'irradiation seule, mais l'auteur qui l'a préconisé n'en tire pas de conclusions bien nettes quant à son efficacité. Il nous semble, quand même, que cette méthode est logique, peu connue, et c'est pour cela que nous la signalons; l'avenir seul montrera sa valeur.

Ces trois méthodes constituent des traitements purement symptomatiques; il faut utiliser la thérapeutique pathogénique, surtout que l'étiologie de ces cas étudiés est des plus nettes.

Tous les auteurs sont d'accord que, dès l'apparition des premiers symptômes de ces accidents, de quelle nature qu'ils soient, le traitement antisypilitique doit être arrêté.

Mais ce moyen ne suffit pas en général. Il faudrait que chaque malade, avant l'institution d'un traitement, surtout arsénical, soit interrogé sur ses antécédents et examiné systématiquement, au point de vue hématologique, par des examens de sang complets, pour pouvoir dépister précocement l'hémogénie, et ainsi prévoir ces accidents.

De plus, une fois le traitement institué, il serait utile de répéter les examens du sang, et les faire systématiquement toutes les fois qu'une intolérance quelconque apparaît, même d'ordre le plus banal. Dans les cas où la formule sanguine, le temps de saignement, la coagulation, le signe du lacet seraient modifiés, même d'une façon minime, il faut absolument arrêter le traitement commencé. Celui-ci peut être poursuivi après que la disparition des anomalies sanguines est constatée, mais d'une façon très prudente, contrôlée fréquemment par de nouveaux examens, et le plus souvent sous une autre forme.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (Prof. Carnot, P. Delafontaine et P. Véran).

In. : *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 5 juin 1931.

Gomme ulcéreuse de la joue, traitée par l'acétylarsan et le cyanure. Purpura hémorragique avec syndrome agranulocytaire. Eosinophilie de guérison.

Femme de 27 ans, est adressée au professeur Carnot, pour une ulcération phagédénique de la joue gauche, considérée comme tuberculeuse en province, mais en raison de réaction de Wassermann et Hecht positives, l'étiologie syphilitique est invoquée. La malade présente une fièvre oscillante entre 37° et 40°, l'examen du sang pratiqué à l'entrée, le 27 février 1931, montre une formule leucocytaire normale.

En raison de la nature de l'ulcération gommeuse, la malade reçoit à partir du 27 février une injection quotidienne de 0 gr. 01 de cyanure de mercure par voie intra-veineuse et 1 gr. 50 de iodure de potassium par jour. Le 3 mars une injection de 0 gr. 15 de Novar est faite, mais trois jours après apparaît un érythème scarlatiniforme discret sur les membres inférieurs et l'abdomen, qui disparaît en vingt-quatre heures. Mais à sa suite, l'abandon d'injections de novarsénobenzol est décidé, malgré, que la thérapeutique antisiphilitique amène une rapide cicatrisation de l'ulcération de la joue. Le 9 mars, dix jours après le début des injections de cyanure, une diarrhée intense, sans stomatite, oblige à renoncer à ce traitement. De même l'administration de l'iodure a dû être arrêtée à la suite d'un coryza avec larmoiement intense. On institue alors un traitement par les frictions mercurielles et trois injections d'acétylarsan de 1 cc., le 12 mars; 2 cc., le 16 mars et 3 cc. le 19, furent pratiquées.

Mais le 19 mars, on constate que l'ulcération en bonne voie de cicatrisation la veille encore, est devenue brusquement noirâtre et sphacélée par places. Le soir même surviennent des épistaxis abondantes, des gingivorragies, des métrorragies et même une

hémorragie intestinale assez discrète. Le lendemain, on constate l'existence d'un purpura important, des pétéchies sont disséminées en grand nombre sur les membres inférieurs, le cou est parsemé de taches, on note une vaste ecchymose périorbitaire. La fièvre est de 38°, la malade est asthénisée, mais on ne constate rien d'anormal au niveau d'autres organes. L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	4.320.000	Globules blancs....	2.420
Plaquettes	75.000	Polys. neutrophiles.	12,1 %
		Polys. éosinophiles.	3,6 %

En tout 368 éléments granuleux par mmc.

Le temps de saignement est de une heure et demie, la coagulation se fait d'une façon normale en quatorze minutes; le signe du lacet est très fortement positif. On prescrit 100 cc. de sang hétérogène en injections intramusculaires, de l'extrait surrénal et du chlorure de calcium.

Deux jours après, l'ulcération est moins noirâtre et à partir du 23 mars elle se cicatrise normalement. Les hémorragies persistent en s'atténuant progressivement, pour disparaître le 24 mars; à cette date le temps de saignement est encore de soixante-dix minutes, la coagulation normale se fait en dix minutes. La fièvre tombe à partir du 25 mars pour rester normale à dater du 27.

L'examen du sang pratiqué le 9 avril (vingtième jour) montre :

Globules rouges.....	4.040.000	Polys. neutrophiles.	74,3 %
Globules blancs.....	14.560	Polys. éosinophiles.	4,2 %

donc 11.459 éléments granuleux par mmc., le temps de saignement et la coagulation deviennent normaux à cette date.

La plaie, malgré l'arrêt du traitement antisypilitique brutal, se cicatrise rapidement d'autant plus que l'iodure de potassium a pu être repris à partir du 13 avril. Mais la malade présente, le 23 avril, un placard d'érysipèle, qui disparaît en trois jours et depuis, la guérison se poursuit normalement avec reprise du poids.

Les examens de sang pratiqués tous les dix jours, jusqu'au 27 mai, montrent des chiffres normaux de globules blancs et

rouges, mais une éosinophilie persistante et assez marquée puisque, le 19 mai, on comptait 19,7 % d'éosinophiles pour 4.480 globules blancs.

OBSERVATION 2 (Raillet, Delattre, Ginsbourg et Nicolle).

In. : Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris, octobre 1931.

Angine à type Vincent et purpura à la suite des injections de sulfarsénol. Syndrome agranulocytaire avec purpura traité par l'irradiation des épiphyses. Mort.

Femme de 30 ans, traitée à la suite de la découverte de la syphilis chez son mari, par des injections de sulfarsénol, hebdomadaires depuis dix-huit mois. Trois semaines après la dernière, le malade, qui se plaignait depuis un mois de la gorge, vient consulter et on découvre un point blanc dans la gorge et du purpura, les règles sont plus abondantes que d'habitude. Quelques jours après, l'angine a augmentée et présente l'aspect d'angine de Vincent; une hémorragie pharyngée assez abondante survient. L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	4.460.000	Globules blancs.....	8.000
Hémoglobine	90 %	Polys. neutrophiles.	36 %
			(2.880 par mmc.).

le temps de saignement est prolongé.

Deux jours après l'amygdale gauche présente un aspect nécrotique, à droite une lésion plus discrète; cette angine est accompagnée d'une adénopathie bilatérale, sous-angulo-maxillaire, assez douloureuse. Le purpura est généralisé, plus intense sur les membres, ses éléments sont petits, égaux. L'état général est mauvais, la fièvre atteint 40°, la rate n'est pas perceptible, le foie déborde les fausses-côtes de deux travers des doigts. L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	2.180.000	Polys. neutrophiles	
Plaquettes	3.600	(à 2 noyaux).....	16 %
Globules blancs....	500	(80 par mmc.).	

Le temps de saignement est de douze minutes, la coagulation est

normale à tous points de vue, l'hémoculture ne donne aucun résultat.

Le lendemain, le traitement par les tubes de radium, appliqués pendant trois jours sur les os longs, est institué, donnant en tout 130 millieuries détruits; une transfusion de 120 cc. arrête une gingivorragie apparue depuis, l'état général est meilleur. La formule sanguine montre :

Globules rouges.....	2.110.000	Globules blancs.....	700
Plaquettes	30.000	Polys. neutrophiles.....	17 %
(120 par mme.).			

Mais, malgré cette amélioration, l'état général décline, la fièvre remonte, de nouvelles hémorragies utérines et intestinales apparaissent et la malade meurt six semaines après le début des accidents.

Une hémoculture pratiquée la veille de la mort démontra la présence de pneumocoques. La malade présentait souvent des ecchymoses spontanées avant son mariage.

OBSERVATION 3 (Aubertin, Blankstein et Lehmann).

In. : *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 24 mai 1931.

Purpura avec hémorragies multiples et angine nécrotique chez un homme traité par le bismuth. Syndrome agranulocytaire mortel.

Homme de 44 ans, bien constitué, sans antécédents notables. A contracté la syphilis en 1910, traitée régulièrement, mais seulement en octobre 1924 par l'arsenic. De 1926 à 1928, il reçoit trois cures de 9 à 12 injections de sels de bismuth sous différentes formes. Trois mois après la dernière injection (les cures ont été bien tolérées) début brutal avec fièvre de 39°, de la courbature et dysphagie légère.

Les jours suivants ces phénomènes s'aggravent, les gencives se mettent à saigner, les amygdales s'ulcèrent, se nécrosent et se recouvrent d'un exsudat putrilagineux très fétide, les ganglions satellites sont très peu tuméfiés. Sur l'abdomen et les membres

inférieurs existent quelques taches purpuriques de dimension d'une pièce de 0 fr. 50. L'état général est grave, la fièvre se maintient entre 39° et 40°. La rate n'est pas perceptible, le foie non hypertrophié est légèrement sensible.

L'examen du sang révèle :

Globules rouges.....	3.000.000	Globules blancs....	5.200
Hémoglobine	70 %	Polys. neutrophiles.	5 %
(260 par mmc.).			

Le signe du lacet est légèrement positif, le temps de saignement est de huit minutes, la coagulation se fait en quatorze minutes, le caillot se rétracte normalement. Malgré les transfusions sanguines pratiquées, l'état général s'aggrave; le dixième jour de la maladie, le sujet présente une crise dyspnéique avec crachement de sang; quelques heures après il entre dans le coma avec stertor, contractures et signe de Babinski bilatéral; la mort survient peu après.

OBSERVATION 4 (Black Noble).

In. : *Journal of Canad. Med. Association*, 22, 1930.

Purpura hémorragique avec syndrome agranulocytaire mortel sans angine, chez une femme traitée par la néoarsphénamine.

Une femme de 28 ans, à réaction de Wassermann positive, reçoit cinq injections hebdomadaires de néoarsphénamine, en tout environ 3 gr. A la cinquième semaine de la cure elle se plaint de douleurs lombaires et dans le dos, sans altération de l'état général. Huit jours après, apparaissent de légères hémorragies gingivales et épistaxis avec sensation d'asthénie, la fièvre s'allume peu après. L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	3.000.000	Polynucléaires	20 %
Globules blancs.....	2.000	(400 par mmc.).	

Malgré une transfusion, l'état général s'aggrave, la fièvre continue, et un dernier examen du sang pratiqué huit jours avant la mort, survenue par pneumonie, montre seulement 1.700.000 de globules rouges, 1.800 globules blancs dont 20 % de polynu-

cléaires. (360 par mmc.). Le temps de coagulation était de dix minutes, le temps de saignement de frênte minutes, l'hémoculture a été négative.

Autopsie : Bronchopneumonie. Foie un peu augmenté de volume, rate normale. Hémorragies de la muqueuse de l'estomac et de l'intestin. Dégénération graisseuse de la moelle des os longs.

OBSERVATION 5 (Appel).

In : *The Urologie and cutaneous review*, 2, février 1930.

Une femme de 51 ans, présente après trois séries de dix injections de néoarsphénamine du purpura, des ecchymoses spontanées, des épistaxis, des métrorragies et une stomatite ulcéreuse et hémorragique. On trouvait :

Globules rouges.....	3.400.000	Globules blancs.....	3.000
Plaquettes	50.000	Polys. neutrophiles.....	4 %
		(120 par mmc.).	

Le temps de saignement était de quarante-cinq minutes, temps de coagulation douze minutes. Guérison.

OBSERVATION 6 (Appel). — *Ibid.*

Un homme de 46 ans, succombait des suites d'un syndrome hémorragique grave, avec fièvre et cyanose des extrémités après quatre injections de 0 gr. 60 de néoarsphénamine chacune. On trouvait chez lui :

Globules rouges.....	3.680.000	Leucoc. granuleux.....	0
Globules blancs.....	1.150	Lymphocytes	92 %
		Grands monos.....	8 %

OBSERVATION 7 (Clerc, R. Lévy et Vialard).

In. : Article de MM. Aubertin et R. Lévy dans

Annales de Médecine, 1930.

Femme de 24 ans, syphilis récente. En janvier 1928, première série de novarsénobenzol, interrompue après la troisième injection

en raison du purpura. Quelque temps plus tard, reprise du traitement, mais la cinquième piqûre provoque un malaise intense, suivi de purpura. Deux jours après, syndrome toxi-infectieux avec trismus, stomatite nécrotique et hémorragique. A l'examen du sang on trouvait :

Globules rouges.....	1.920.000	Globules blancs.....	800
Plaquettes	32.000	Polys. neutrophiles.....	2 %

(16 par mmc.).

Temps de saignement : vingt minutes, temps de coagulation : quarante-cinq minutes. Mort le dixième jour, malgré des tentatives thérapeutiques par transfusions sanguines et irradiation des épiphyses.

OBSERVATION 8 (Jacquelin, Célice et Langlois).

In. : *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 11 janvier 1929.

Purpura léger avec hémorragies, angine et syndrome agranulocytaire mortel à la suite d'un traitement par le novarsénobenzol.

Homme de 23 ans, ayant contracté la syphilis en 1926. En mai et juin 1928, on pratique huit injections de Novar, dont cinq dernières de 0 gr. 90. Une semaine après, apparaît une angine à type Vincent, on recommence le traitement au bout de huit jours, mais à la quatrième injection de 0 gr. 90 on observe des vomissements, de l'œdème des mains et des lèvres et une légère réaction thermique. Trois nouvelles piqûres de 0 gr. 75 furent faites, mais ont dû être interrompues à la suite d'apparition de phénomènes pharyngés graves, d'une anorexie complète, de l'insomnie et de la fièvre avec frissons et sueurs profuses.

La veille du jour de la dernière injection de 0 gr. 75, quelques taches purpuriques et de légères hémorragies pharyngées surviennent, à la suite de la persistance de ces accidents le malade entre à l'hôpital.

A l'examen : le malade est pâle, légèrement subictérique, les muqueuses sont décolorées, l'état général très grave, avec an-

goisse, trémulation des lèvres et de la langue, fièvre à 40°5, dysphagie accentuée.

Au niveau de deux amygdales existent des ulcérations d'aspect sphacélique, recouvertes par de fausses membranes; les gencives sont recouvertes d'une sanie hémorragique, les ganglions satellites sont un peu tuméfiés. Les frottis de fausses membranes montrent de nombreux cocci Gram positifs et de spirilles.

Le reste de l'examen montre des taches purpuriques disséminées, dont deux, centrées par une vésicule jaunâtre. Il y a un peu de mélaena, une légère épistaxis. Le foie est augmenté de volume. la rate est perceptible. L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	1.400.000	Monos. à protoplas-	
Globules blancs.....	1.600	ma basophile non	
Polys. neutrophiles...	15 %	granuleux	2 %

(240 par mmc.).

Temps de saignement : neuf minutes, la coagulation se fait en cinq minutes, le caillot est irrtractile.

Cet état s'aggrave continuellement, les hémorragies se répètent au niveau des ulcérations amygdaliennes et gingivales, la fièvre persiste et le malade meurt un mois après le début des premiers accidents pharyngés. Le traitement consistait en une injection quotidienne d'une ampoule d'Anthéma et une transfusion de 350 cc. de sang.

La veille de la mort on ne trouve plus que 140.000 globules rouges, 400 Gl. Bl. dont 10 % de neutrophiles (40 par mmc.).

A l'autopsie, on retrouve des lésions relativement discrètes; le foie est jaunâtre en état de dégénérescence graisseuse massive. Les frottis de la moelle osseuse montrent au microscope une prédominance presque exclusive de mononucléaires.

OBSERVATION 9 (Rubin Albert).

In. : Anémie, agranulocytose et états hémorragiques
après des traitements par les arsénobenzènes,

Thèse de Genève, 1929.

*Purpura discret avec hémorragies abondantes chez un homme
traité par les injections de bismuth et les arsénicaux pentava-
lents. Syndrome agranulocytaire sans angine. Eosinophilie de
guérison.*

Un homme de 28 ans, fut traité pour un chancre induré par
une série de Novar, totalisant 2 gr. 60 en tout, interrompue à la
suite d'apparition d'un ictère, durant un mois. La deuxième cure
comprenait des ingestions de 90 comprimés de Tréparsol, elle
provoqua une faiblesse générale; de même les injections d'huile
grise déterminent des douleurs gingivales.

Au printemps 1928, après une série de bismuth le malade pré-
sente des gingivorragies, de la fatigue et de la pâleur. Après un
séjour à la montagne ces phénomènes rétrocedent.

En février 1929 il reçoit douze injections de Muthanol et douze
à quinze comprimés de Stovarsol. En avril, des gingivorragies
brusques et des épistaxis se manifestent tous les jours et fin mai,
à la suite d'une avulsion dentaire, l'hémorragie est très abondante
et le malade présente une syncope, qui l'amène à l'hôpital.

A l'examen : le malade est pâle, affaibli, présentant une gingi-
vorragie abondante. On note de légères ecchymoses au niveau des
lieux de piqûres. La fièvre est modérée. Le foie n'est pas augmenté
de volume, la rate percevable sur 10 cm., mais non palpable.

L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	1.098.125	Globules blancs....	3.500
Hémoglobine	30	% Polys. neutrophiles.	26 %
Plaquettes	3.000	Polys. éosinophiles.	1 %

donc 850 éléments granuleux par mmc.

Le temps de saignement est de six minutes, le temps de coagu-
lation 10 minutes, le caillot est irrtractile, le signe du lacet est
positif.

Cet état continué, mais en s'améliorant constamment, les gingivorragies se répètent très fréquemment, des épistaxis et deux hémorragies rectales surviennent, mais le malade guérit après deux mois de séjour à l'hôpital, où il a reçu douze transfusions de sang, en tout 5.500 cmc.

La ponction du sternum pratiquée peu après l'entrée du malade dans le service, montre une moelle osseuse avec dégénérescence graisseuse partielle. On retrouve sur les lames très peu de neutrophiles jeunes et quelques éosinophiles.

OBSERVATION 10 (Combes).

In. : *Archives Dermat. et Syphil.*, février 1929.

Homme de 54 ans, reçoit une première série de huit injections de novarsénobenzol, qui sont bien tolérées. Une nouvelle série de sulfarsénol détermine, quatorze jours après la septième injection, une angine nécrotique avec purpura, hémorragies et anémie sévère. L'examen de sang montre 500 leucocytes avec absence de polynucléaires neutrophiles et 175.000 plaquettes. L'affection se termina par la mort.

OBSERVATION 11 (Aubertin, Cayla et Lévy).

In. : *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, 1928.

Angine agranulocytaire avec hémorragies gingivales et ecchymoses aux lieux de piqûres, chez un sujet traité par le novarsénobenzol et qui dissimulait ce traitement.

Homme de 28 ans, a contracté la syphilis en 1925 et a reçu une série de Novar la même année. En 1926, une nouvelle série a dû être interrompue à la septième injection à cause de la fatigue et des maux de tête. (Ces renseignements ont été pris après sa mort, le malade dissimulant sa syphilis.)

Quelques jours après, il entre à l'hôpital pour une angine, un mauvais état général avec fièvre élevée. On note sur le pilier antérieur de l'amygdale droite une ulcération ovale recouverte

d'un enduit blanchâtre à bords nets. L'ensemencement ayant montré des bacilles de Loeffler courts et moyens, on lui fait une injection de 80 cmc. de sérum antidiphthérique. Mais dans l'après-midi, des hémorragies gingivales apparaissent, surtout abondantes au niveau d'une plaie d'avulsion dentaire faite onze jours plus tôt et qui, à cette époque déjà, a provoqué une forte hémorragie. Le reste de l'examen est négatif, le foie et la rate sont normaux; il y a une légère adénopathie dans la région cervicale droite.

L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	1.780.000	Globules blancs.....	1.000
Hémoglobine	90 %	Polys. neutrophiles.....	3 %
			(30 par mmc.).

Le temps de saignement se prolonge au delà de vingt minutes; la coagulation à type plasmatique se fait en dix minutes, le caillot est irrétractile.

Cet état s'aggrave progressivement; le lendemain de l'admission, des ecchymoses apparaissent au niveau des lieux de piqûres; de nouvelles hémorragies gingivales et pharyngées surviennent et malgré quatre transfusions de 150 à 250 cmc. de sang citraté, le malade meurt le dix-neuvième jour après la dernière injection de novarsénobenzol.

OBSERVATION 12 (Bocage et Filliol).

In. : *Bul. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 28 décembre 1928.

Purpura avec hémorragies et angine agranulocytaire grave chez un homme traité par le novarsénobenzol et le bismuth. Mort.

Homme de 30 ans, présentant en novembre 1927 une roséole typique et des traces d'un chancre avec réaction de Hecht positive. Il fut traité par dix injections de Quinby (3 cmc. par semaine) et des doses croissantes de Novar de 0 gr. 15 à 0 gr. 45. A la troisième injection de Novar (0 gr. 45), on observe une poussée fébrile passagère; reprise du traitement après quinze jours. Les injections

suivantes étaient bien tolérées et le malade reçut en tout 5 gr. 65 de gr14 et dix ampoules de Quinby.

Vingt jours après la fin de cette cure apparaît une angine nécrotique avec dysphagie, douleur au niveau des ganglions sous-angulo-maxillaires, frissons et lassitude extrême; les signes généraux s'amendent rapidement et huit jours après, le traitement peut être repris par deux injections de 3 cmc. de Quinby et 0 gr. 15 et 0 gr. 30 de Novar.

Le soir de cette dernière injection, la fièvre apparaît avec des douleurs rhumatoïdes dans les jambes; le surlendemain, 1^{er} mars 1928, des taches purpuriques aux membres inférieurs et des hémorragies gingivales furent constatées; le malade entre le 3 mars dans le service.

A l'examen, le malade présente l'aspect d'une toxi-infection grave avec fièvre à 39°; asthénie notable, mais les muqueuses ne sont pas très pâles. Au niveau de la bouche, on constate, que le rebord gingival est enduit d'un dépôt noirâtre de sang coagulé; la déglutition et la parole sont pénibles, l'haleine fétide, la salive est teintée de sang, des mucosités épaisses sont expulsées avec effort. L'amygdale gauche est recouverte par une large plaque gangréneuse, noire et adhérente; au sommet de l'autre, une petite plaque nécrotique est visible; ces phénomènes s'accompagnent d'une légère tuméfaction et endolorissement des ganglions sous-angulo-maxillaires. Un frottis prélevé au bord de la plaque nécrotique de l'amygdale droite montre des cocci et une réaction leucocytaire, constituée exclusivement de mononucléaires.

A la face antérieure de jambes et de genoux existent plusieurs taches purpuriques de petit diamètre.

Le foie et la rate ne sont pas perceptibles; il n'y a pas d'autre adénopathie que celle au niveau du cou.

Le cœur et les poumons paraissent normaux, les urines atteignent un litre et contiennent un peu d'urobiline. La nuit du jour de l'admission, il y avait une abondante hémorragie intestinale du sang pur.

Le lendemain, l'examen du sang montre :

Globules rouges.....	3.200.000	Globules blancs...	1.500
Plaquettes	10.000	Polys. neutrophiles.	18 %

(270 par mmc.).

il n'y avait pas de globules anormaux, pas d'éosinophiles.

Temps de saignement : cinquante-cinq minutes; la coagulation se fait en dix-huit minutes, le caillot est irrétractile, le signe du lacet très positif.

Cet état s'aggrave continuellement, la fièvre atteint 40°2; aux hémorragies gingivales s'ajoutent des épistaxis. Le taux de globules rouges tombe à 2.270.000 et le malade meurt dans le coma sept jours après son admission. Une transfusion du sang pur, le chlorure de calcium, l'hémostyl n'ont amené aucune amélioration.

OBSERVATION 13 (G.-J. Kastlin).

In. : *Amer. Jour. of Med. Sciences*, juin 1927.

Syndrome agranulocytaire avec ulcération de la muqueuse de la face interne de joues et hémorragies. Purpura tardif. Complications pulmonaires. Mort.

Femme de 24 ans est traitée en 1923 pour une syphilis acquise par des injections de 0 gr. 30 de néoarsphénamine. Sept jours après la sixième piqûre, elle se plaint des douleurs cervicales, observe un gonflement du côté gauche du cou et une fièvre marquée. Elle saigne légèrement du nez et a craché du sang.

A l'hôpital, on constate : la peau et les muqueuses sont pâles, il n'y a pas d'ictère. L'haleine est fétide, les gencives saignent abondamment, la fièvre à 101° F. A la face interne de la joue, en face de la dernière molaire droite, il existe une ulcération de la muqueuse.

L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	4.000.000	Globules blancs...	2.500
Hémoglobine	64 %	Polynucléaires	6 %

(150 par mmc.).

Le frottis de la gorge montre de streptocoques hémolytiques et

une association fuso-spirillaire. L'hémoculture est négative.

Les jours suivants cet état s'aggrave, la fièvre oscille entre 101° et 105° F, le nombre de leucocytes diminue progressivement pour descendre le deuxième jour au chiffre de 1.100 et le sixième jour de 520 seulement.

Le quatrième jour du séjour à l'hôpital, de nombreuses taches purpuriques apparaissent sur l'avant-bras gauche, en même temps il y a une aggravation considérable de l'état nécrotique de la muqueuse jugale.

Enfin, la malade meurt huit jours après son admission, après avoir présenté des signes d'une pneumonie et d'une pleurésie à droite.

A l'autopsie, on trouve des hémorragies dans le tissu sous-cutané, une stomatite gangréneuse et une pleurésie double. Hypertrophie du foie, du cœur et des reins.

La moelle osseuse est jaune-rougeâtre; il y a, au microscope, une forte réduction des éléments blancs avec manque complet de neutrophiles.

OBSERVATION 14 (Aubertin).

In. : *Monde Médical*, 15 novembre 1926.

Purpura hémorragique et syndrome agranulocytaire avec angine légère chez un homme, traité par le novarsénobenzol. Evolution mortelle.

Un homme de 33 ans, ayant contracté la syphilis en 1926, reçoit trois séries de Novar, comportant des doses croissantes de 0 gr. 15 à 0 gr. 90 chacune et qui étaient bien tolérées. En 1925, trois semaines après la dernière injection de 0 gr. 90, le malade, qui était depuis longtemps pâle et fatigué, présente une hémorragie gingivale apparue brusquement et à la suite de laquelle il se fait, lui-même, quatre nouvelles injections de Novar de 0 gr. 15 à 0 gr. 60. Mais à la suite de ces injections, l'état général s'aggrave, la fièvre apparaît et le malade remarque des taches rouges sur les membres inférieurs.

A l'hôpital, on se trouve en présence d'un homme pâle et qui se plaint d'une céphalée marquée, d'une lassitude extrême et d'une douleur rétrosternale. La fièvre oscille entre 38°5 et 39°5. Les gencives saignent au moindre contact et sont recouvertes d'un enduit brunâtre, sanguinolent. L'amygdale gauche est tuméfiée, mais non ulcérée. La salive est abondante, filante, rosée; l'haleine est fétide.

Les autres organes sont normaux; on note seulement un souffle anorganique au cœur; les urines abondantes contiennent des traces d'albumine et de l'urobiline.

L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	1.090.000	Globules blancs...	3.300
Hémoglobine	45 %	Polys. neutrophiles.	30 %
(990 par mmc.).			

Il n'y a pas d'éosinophiles, ni de formes anormales. Il y a peu de plaquettes sur les lames.

Le temps de saignement est prolongé au-delà de trente minutes; la coagulation se fait en soixante-dix minutes, elle est de type plasmatique.

Malgré un traitement énergique, consistant en des injections du sang de la femme du malade, de l'hémostyl et du chlorure de calcium, les hémorragies diminuent tout d'abord, mais l'état général s'aggrave et le malade meurt dans le coma huit jours après son entrée à l'hôpital.

A l'autopsie, on trouve une dégénérescence graisseuse avec surcharge pigmentaire du foie. La moëlle osseuse, examinée au microscope, montre une absence de leucocytes granuleux et de globules nucléés. Pas de modifications notables d'autres organes.

OBSERVATION 15 (Widal et Mme Bertrand-Fontaine).

In. : *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 11 juin 1926.

Purpura hémorragique avec anémie, syndrome agranulocytaire et angine nécrotique après un traitement par novarsénobenzol. Guérison lente.

Un homme de 30 ans est traité en 1919 et 1920, à la suite d'une

réaction de Wasserman positive par plusieurs séries de Novar, toujours bien tolérées. En 1925, une nouvelle série est entreprise de 0 gr. 15 à 0 gr. 90. A la suite de cette dernière injection, un léger choc nitritoïde se déclenche et trois jours après, le malade souffre de la gorge, se plaint d'une dysphagie, d'une céphalée et aperçoit des ecchymoses sur les membres inférieurs.

Il entre à l'hôpital treize jours après la dernière injection; il présente des pétéchies au niveau des membres inférieurs et de la muqueuse buccale, des gingivorragies et des épistaxis. Il existe une angine nécrotique avec ulcérations profondes, saignant abondamment et au niveau desquelles on trouve des cocci et des fusio-spirilles; cette angine s'accompagne d'une adénopathie douloureuse. La rate est perceptible, la fièvre à 38°, l'état général est très touché.

L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	2.260.000	Globules blancs...	3.400
Plaquettes	5.000	Polys. neutrophiles..	14 %
		(476 par mmc.).	

Le temps de saignement est de sept minutes, la coagulation, plasmatique, se fait en trente-six heures, le caillot se rétracte mal.

Cet état s'aggrave progressivement pendant les deux mois suivants, les hémorragies continuent, les globules rouges tombent à 1.120.000, les blancs à 1.600, malgré des injections répétées de sang frais. Mais à la suite de deux transfusions de 200 et 250 cmc. de sang citraté, une amélioration progressive s'observe, suivie de guérison après cinq mois de séjour à l'hôpital.

OBSERVATION 16 (G. Lévy).

In. : *Bull. Soc. Française de Derm. et Syphiligraphie*, 11 fév. 1926.

Purpura hémorragique, anémie et syndrome agranulocytaire sans angine, chez un homme traité par le novarsénobenzol. Eosinophilie de guérison.

Un homme est soigné à la suite d'un chancre induré de la verge par des injections de Novar. Il reçoit, en trois mois, treize injections ne dépassant pas 0 gr. 60 et totalisant en tout 4 gr. 95;

au cours de cette série, il y avait quelques légers incidents marqués par la fatigue et une anorexie. Quelques jours après la fin de la série de piqûres, du purpura aux deux avant-bras apparaît, accompagné de stomatorragies et d'épistaxis.

Le malade, vu un mois après, présente un état général très touché; il est pâle, la fièvre oscille entre 36°7 et 37°2, il y a du purpura marqué aux membres supérieurs et inférieurs, les hémorragies nasales et gingivales sont abondantes. On ne constate rien de notable au niveau des autres organes.

L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	1.360.000	Globules blancs...	1.200
Hémoglobine	60 %	Polys. neutrophiles.	33 %
Anisocytose et poiki-		(400 par mmc.).	
locytose.		Polys. éosinophiles.	2 %
		(24 par mmc.).	

Le temps de saignement est de sept minutes et demie, le signe du lacet est positif.

Sous l'influence de cinq transfusions de 250 à 300 cmc. de sang faites tous les dix jours, le malade guérit en quatre mois. La formule sanguine tend progressivement vers la normale, en présentant une éosinophilie de temps en temps et deux mois après le début des accidents, l'examen du sang révèle 3.500.000 globules rouges, 3.000 globules blancs, dont 50 % de neutrophiles et 5 % d'éosinophiles.

OBSERVATION 17 (Citron et Hirschfeld).

In. : *Mediz. Klinik*, 22, 1925.

Homme de 35 ans, ancien syphilitique, est traité à plusieurs reprises par le Salvarsan. A la suite d'une réaction de Wassermann dcutieuse, une nouvelle série de néosalvarsan est entreprise, la dernière injection totalise 1 gr. 60 de 914. On observe un mauvais état général, des ecchymoses sous-cutanées et une gingivorragie.

L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	2.850.000	Globules blancs...	2.500
Hémoglobine	50 %	Polys. neutrophiles.	16 %
		(400 par mmc.).	

On observe de très rares plaquettes sur les lames.

Malgré une aggravation passagère, les hémorragies s'arrêtent et le malade guérit. Le traitement consista en des injections d'Astonine.

OBSERVATION 18 (Nicolas, Gaté et Lebeuf).

In. : *Ann. de Derm. et Syphiligraphie*, 12, 1923.

Purpura marqué avec gingivorragies, hématuries et syndrome agranulocytaire chez un homme traité par les arsénicaux. Mort.

Un homme de 22 ans reçoit, à la suite d'une syphilis acquise, deux séries de novarsénobenzol, chacune comportant quatre injections allant de 0 gr. 15 à 0 gr. 60, en tout 1 gr. 50. Deux mois après la première série, un ictère apparaît avec fièvre élevée et de troubles gastro-intestinaux; de même à la fin de la deuxième série, un purpura de douze jours fut observé.

La troisième série, dix mois après la seconde, comprenant des injections de métarséno aux mêmes doses que les précédentes, s'accompagne de légers signes d'intolérance : fièvre, céphalée, nausées.

Onze jours après la dernière injection, le malade présente une éruption purpurique discrète; les pétéchies et les ecchymoses prédominant aux membres inférieurs. Au niveau de la lèvre et sur la face interne de la joue gauche existent deux petites plaques hémorragiques. Les ganglions sous-maxillaires sont engorgés, les amygdales ne sont pas hypertrophiées; il existe une dysphagie assez marquée. Il y a des hémorragies gingivales et des épistaxis, les urines sont légèrement hématuriques. La fièvre est à 39°2 pas de modifications au niveau d'autres organes.

L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	4.867.000	Globules blancs...	2.000
Plaquettes	24.000	Polys. neutrophiles.	5 %
		(100 par mme.).	

Le temps de saignement est de quarante-cinq minutes; la coagulation se fait en seize minutes; elle est de type plasmatique; le caillot est irrétractile, le signe du lacet est négatif.

Des nouvelles hémorragies apparaissent les jours suivants, consistant en des hématuries et hémoptysies; l'état général décline, le délire est violent et le malade meurt neuf jours après son admission.

A l'autopsie, on constate des pétéchies disséminées sur les organes, comme le myocarde, la muqueuse duodénale et stomacale et les reins. La moelle du sternum est foncée, de teinte chocolat. On trouve une assez grande quantité d'arsenic dans le foie.

OBSERVATION 19 (P.-E. Weill et Isch-Wall).

In. : *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 3 novembre 1922.

Purpura hémorragique avec syndrome agranulocytaire et anémie marquée à la suite d'un traitement par le novarsénobenzol. Guérison.

Une femme de 30 ans est traitée à la suite d'un chancre induré de petites lèvres, par le mercure, pris par trois injections de Novar (0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45).

Vingt jours après la dernière injection un ictère apparaît, durant quinze jours. Après deux mois, une nouvelle série de Novar est instituée, la malade reçoit ainsi 4 gr. 95 au total, mais présente de légers signes d'intolérance, caractérisés par la fatigue et des troubles digestifs.

Une troisième série a dû être interrompue, car une injection de 0 gr. 75 détermina, quelques jours après, l'apparition d'ecchymoses, de métrorragies et un mauvais état général.

A l'hôpital, on constate de très nombreuses pétéchies et ecchymoses sur tout le corps, une adynamie avec tendance syncopale

et une fièvre élevée. Il y a un léger ictère, le foie déborde de deux travers de doigts le rebord costal; la rate n'est pas palpable, il n'y a pas d'adénopathie.

L'examen du sang révèle :

Globules rouges.....	2.260.000	Polys. neutrophiles.	16 %
Hémoglobine	45 %	(192 par mmc.).	
Plaquettes	19.000	Eosinophiles	1 %
Globules blancs.....	1.200	(12 par mmc.).	

Temps de saignement : vingt et une minutes; temps de coagulation : quinze minutes, le caillot est irrétractile.

Cet état se maintient avec des alternances de métrorragies, d'épistaxis, d'hémoptyxies et de gingivorragies, mais les examens de sang répétés montrent une anémie de plus en plus marquée; atteignant deux mois après le début des accidents le chiffre de 600.000 globules rouges.

La même numération montra 800 globules blancs; dont 13 % de neutrophiles (104 par mmc.) et 1 % d'éosinophiles. Mais sous l'influence des injections répétées de sang sous la peau, de petites transfusions de 150 cmc. pratiqués tous les dix-quinze jours, les hémorragies s'espacent et s'arrêtent ensuite, l'état général s'améliore. La formule sanguine montre une augmentation progressive des globules rouges, blancs et des plaquettes et une éosinophilie intermittente ne dépassant pas 1 %. La malade guérit après six mois de séjour à l'hôpital et présente en ce moment une formule presque normale.

OBSERVATION 20 (Moore et Keidel).

In. : *Arch. of. Derm. and Syphilology*, 1921.

Une femme de 50 ans est traitée pour une syphilis secondaire par onze injections de 0 gr. 30 de néoarsphénamine; durée de la cure : un an.

Au cours de cette série, elle présentait plusieurs fois de légers signes d'intolérance, des éruptions diverses, des phénomènes syncopaux, vertigineux et de malaises mal définis.

Mais six heures après la dernière injection, la malade qui se

rendait en vacances est prise subitement de vertiges et d'un malaise intense; le lendemain, elle constate de la fièvre et s'aperçoit qu'elle a jauni.

A l'hôpital, on constate un léger subictère et des taches purpuriques recouvrant les bras et les mains; sur le bras gauche existe une large ecchymose. Sur le voile du palais, il y a une ecchymose assez étendue.

L'examen du sang révèle quelques jours après son entrée :

Globules rouges,....	4.112.000	Globules blancs...	800
Hémoglobine	74 %	Polys. neutrophiles.	9 %
Plaquettes	4.800	(72 par mmc.).	

Temps de coagulation : six minutes.

L'état général de la malade s'aggrave dans les semaines qui suivent; la température se maintient entre 101° et 105° F, de nouvelles ecchymoses et pétéchies apparaissent en même temps qu'on observe des hémorragies gingivales, nasales et utérines. On a trouvé également du sang dans les urines et les selles. Les gencives se sont recouvertes d'un enduit purulent, des ulcères à tendance nécrotique ont apparu sur la peau au niveau de l'angle de la mâchoire et au-dessus de l'aile du nez. Enfin, la malade succombe quatre semaines après le début des accidents, malgré quatre transfusions de 250 cmc. de sang citraté qui n'ont amené aucune amélioration.

OBSERVATION 21. (MOORE et FOLEY).

In. : *Arch. of Derm. and Syphilology*, 1920.

Un homme de 38 ans, atteint de syphilis nerveuse est traité par sept injections de 0 gr. 20 à 0 gr. 60 de Diarsénol (606). A ce moment, il présente une éruption morbilliforme, puis du purpura. Sa température s'élève, quelques jours après, un ictère survient. Les urines, qui étaient au début abondantes deviennent de plus en plus rares; on peut y mettre en évidence de l'albumine et des cylindres; enfin elles se suppriment complètement, des œdèmes apparaissent et le malade succombe.

Les leucocytes tombent en quinze jours de 4.400 à 2.400, puis

1.600 et enfin 600 la veille de la mort; le même jour il n'y avait plus que 0,5 % de polynucléaires neutrophiles sans autres éléments granuleux.

Le chiffre des globules rouges n'était pas beaucoup abaissé, puisque à l'approche de la mort il y en avait encore 3.488.000 avec 52 % d'hémoglobine.

A l'autopsie, on trouva une néphrite hémorragique et nécrotique, des hémorragies au niveau des poumons, des plèvres et de la vessie. La moelle osseuse était nettement aplastique, mais il y avait encore de normoblastes et mégaloblastes.

OBSERVATION 22 (Gorke).

In. : *Munch. Med. Wochenschr.*, 43, 1920.

Une femme de 45 ans est traitée pour une syphilis acquise par des injections d'huile grise (0 gr. 30 en tout) et de néosalvarsan, en tout 2 gr. 85. Cette cure provoqua des phénomènes syncopaux, une stomatite et des manifestations articulaires nécessitant un repos au lit de deux mois.

Quatre mois après, une nouvelle série de 2 gr. 85 de néosalvarsan est administrée; quinze jours après la dernière injection, des taches purpuriques et des ecchymoses apparaissent sur tout le corps, accompagnées de métrorragies et gingivorragies assez fortes et répétées. Ulcérations de deux amygdales avec tendance au sphacèle.

L'examen du sang montre :

Globules rouges.....	1.600.000	Globules blancs...	2.300
Hémoglobine	30 %	Polys. neutrophiles.	20 %
Plaquettes	20.000	(460 par mme.).	

Cet état s'aggrave et la malade succombe.

A l'autopsie, on constate une moelle osseuse de couleur jaune-brunâtre montrant, au microscope, une diminution d'éléments granuleux.

OBSERVATION 23 (Frank, rapportée par Gorke), 1916.

Une femme de 33 ans est traitée, à la suite d'une syphilis acquise, par plusieurs séries de Salvarsan assez discrètes et combinées au mercure. Huit jours après la dernière cure, état général grave, signes de diathèse hémorragique, angine nécrotique et anémie intense.

L'examen du sang montré :

Globules rouges.....	1.250.000	Globules blancs...	1.200
Plaquettes ...	très rares.	Neutropénie ...	très marquée

La mort est survenue quinze jours après le début des accidents avec des manifestations septicémiques.

OBSERVATION 24 (Evans).

In. : *Archives of Int. Med.*, janvier 1916.

Homme de 29 ans. Agranulocytose postarsénobenzolique avec purpura hémorragique et anémie modérée, mais sans angine.

Globules blancs.....	6.700	Polynucléaires neutrop.	7 %
(469 par mmc.).			

Le malade a guéri.

CONCLUSIONS

1° Il existe au cours du traitement antisypilitique des accidents, graves le plus souvent, caractérisés par des symptômes généraux d'allure infectieuse, par des phénomènes purpuriques, hémorragiques et nécrotiques, et par une formule sanguine spéciale montrant de l'anémie, une leucopénie, et surtout une diminution relative et absolue du chiffre des leucocytes granuleux.

2° Ces états sont précédés, très fréquemment, par des signes variés d'intolérance médicamenteuse, pouvant revêtir la forme de polyintolérance totale.

3° Ces phénomènes peuvent se rencontrer au cours de toutes les variétés de traitements classiques, rarement au cours de la bismuthothérapie, mais souvent à la suite de l'administration des arsénobenzènes.

4° Les traitements en cause sont en général conduits d'une façon admise par tous, les doses ne sont pas surpassées, et parfois minimales; aussi, il semble que le terrain joue un rôle considérable dans l'éclosion de ces accidents.

5° Les accidents étudiés se différencient des autres purpuras toxiques par leur formule leucocytaire spéciale; la ponction du sternum et l'examen histologique de la moelle retirée confirment le diagnostic, en montrant des altérations semblables à celles de l'agranulocytose.

6° Le pronostic des purpuras hémorragiques avec syndrome agranulocytaire comporte 66 % de mortalité; il est donc grave.

7° Les éléments de pronostic les plus importants sont : l'anémie et son évolution, la leucopénie, mais surtout la neutropénie et l'éosinophilie, dont l'apparition signifie une évolution favorable.

8° Le traitement consiste surtout en application d'irradiation du squelette et de l'hémothérapie par injections et transfusions du sang, mais ces moyens purement symptomatiques sont très souvent inefficaces.

9° L'arrêt du traitement antisyphilitique doit être immédiat en cas d'éclosion des symptômes de ces accidents.

10° La recherche de stigmates de tares sanguines par des examens du sang complets, avant et au cours du traitement, est un moyen qui nous semble légitime, mais peut-être inconstant, pour prévenir ces accidents. Leur constatation implique une prudence extrême dans l'établissement d'un nouveau traitement.

Vu : *Le Doyen,*
BALTHAZARD

Vu : *Le Président de Thèse,*
P. CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

(Nous n'indiquons que les travaux sur l'agranulocytose postérieurs à l'article de MM. Aubertin et R. Lévy, paru dans les archives des maladies du cœur et des vaisseaux en 1928).

ACHARD, BARIÉTY et DESBUCQUOIS : Sur deux cas d'angine nécrotique avec hypogranulocytose, anémie et purpura (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 8 mai 1931).

AHLSEWEDE et BUSCH : Obs. of the bismuth therapy of syphilis (*Med. Journal and Record*, 6, 1924).

ALLAN : Agranulocytic angina with thrombopenic purpura (*Ann. of int. med.*, décembre 1928).

AUBERTIN et R. LÉVY : L'agranulocytose (*La Médecine*, mars 1928).

AUBERTIN et R. LÉVY : Agranulocytose au cours du traitement antisyphilitique (*Ann. de Méd.*, 2, 1930).

AUBERTIN, BLANKSTEIN et LEHMANN : Deux cas d'agranulocytose chez les syphilitiques (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 24 mai 1929).

BAIZE et BOQUIEN : L'agranulocytose (revue générale) (*Gaz. Hôp.*, 2, 1929).

BENHAMOU : L'agranulocytose (*Ann. de Méd.*, 2, 1930).

BENHAMOU, NOUCHY et SOUDAKA-PLANTY : Un cas d'agranulocytose (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 5 juillet 1929).

BETZ : Veränderungen des Blutbildes bei Wismutbehandlung (*Münch. Med. Woch.*, 28, 1923).

BLUNNER : Agranulocytic blood picture in infections other than angina (*Amer. J. of Med. Sc.*, janvier 1930).

BONILLA : Hémoptysie pendant le traitement bismuthique (*Med. Ibera*, 1924).

BOUTELIER : Les accidents cutanés des arsénobenzènes (*Thèse de Paris*, 1920).

BRAUER : Zur Kenntnis der Salvarsandermatosen (*Derm. Ztschrift*, 1912).

BRAUN et SOSIN : L'agranulocytose (*Pol. Gaz. Lek.*, 24 mars 1929).

- BUELER : Wismutschädigungen (Zblatt f. Haut u. g. Geschlechtskrankh. Bd. 14, 1924).
- CALLOMON : Purpura haemorrhagica mit Haematurie nach Salvarsanbehandlung (Derm. Woch., t. 75, 1922).
- CARNOT, DELAFONTAINE et VÉRAN : Gomme ulcéreuse de la joue. Purpura hémorragique et syndrome agranulocytaire au cours du traitement arsénical. Eosinophilie de guérison (Bull. Soc. Méd. Hôp., 5 juin 1931).
- CARRAN : L'agranulocytose chez l'enfant (Ann. de Fac. Montevideo, 1928).
- CHAMBRON : Les purpuras aigus hémorragiques postarsénobenzoliques (Thèse de Montpellier, 1925).
- CHEVALLIER (P.) : La maladie de Werner Schultz (Le Sang, 1929).
- CHIRAY et BAUDOIN : De l'éosinophilie sanguine en général (Presse Méd., 19 décembre 1931).
- CLERC, DESCHAMPS et STIEFFEL : L'agranulocytose (La Médecine, 1928).
- CONNER et MARGOLIS : Agranulocytose et hypogranulocytosé (Proc. of the Staff Meet. of Mayo Clinic, avril 1931).
- DAVIOT : Les purpuras arsénobenzoliques au cours du traitement antisiphilitique (Thèse de Paris, 1923).
- DODD et WILKINSON : Severe granulocytic aplasia of the bone marrow (J. of Amer. Med. Ass., XC, 1928).
- DOMARUS (Von) : Zur Lehre der Agranulozytose (Klin. Woch., avril 1929).
- DWYER et ELWIG : L'agranulocytose chez l'enfant (Amer. J. of Dis. of Childr., XC, 1928).
- ESSENFELD : L'agranulocytose consécutive au traitement par le Salvarsan (Münch. Med. Woch., novembre 1931).
- FAURE-BAULIEU et LÉVY-BRUHL : Les altérations sanguines dans l'intoxication benzolique (Ann. de Méd., 2, 1924).
- FEINBERG : Anémie aplastique par les arsénobenzènes (J. of Amer. Med. Ass., mars 1922).
- FEIT : Über Hautblutungen nach Salvarsan (Münch. Med. Woch., 1922, p. 1347).

- FÉROND : Les purpuras postarsénobenzoliques (*Bruxelles Méd.*, juin 1926).
- FÉROND et WYDOOGHE : Trois cas de purpura postarsénobenzolique (*Bruxelles Méd.*, octobre 1922).
- FLANDIN et ROBERTI : Purpura mortel dû à une intoxication par le benzol (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, janvier 1922).
- FLANDIN : Un cas d'agranulocytose (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1926).
- FORLEO : Stati emorragici postarsenobenz (*Folia med.*, 1924).
- FORLEY : L'agranulocytose postarsenobenzolique (*Amer. J. of Med. Sc.*, 179, 1930).
- FOURNIER et GUÉNOT : Traitement de la syphilis par le bismuth, accidents (*Bull. Soc. Fr. Derm.*, 9, 1921).
- FRIEDEMANN : Über Heilung der Agranulozytose durch Roentgenstrahlen (*Deut. Med. Woch.*, 13, 1930).
- GATÉ et ROUSSET : A propos des accidents hémorragiques de la thérapeutique arsénobenzolique (*Lyon Méd.*, mai 1929).
- GAESCHELIN : Angina agranulocytica (*Acta Oto-Rhino-Laryng.*, novembre 1928).
- GALAVIELLE : L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires (*Thèse de Montpellier* 1930).
- GEORGIADÈS : Les purpuras arsénobenzoliques au cours du traitement antisiphilitique (*Thèse Paris*, 1924).
- GEORGOPULOS : L'étiologie de l'agranulocytose (*Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 1931).
- GOUGEROT, BARTHÉLEMY et UHRY : Un cas d'agranulocytose postarsénobenzol (*Bull. Soc. F. Derm.*, juin 1929).
- HELMANOWA : Action des Arsénobenzols sur le sang (*Pols. Arch. Epidem.*, 1922).
- HOCHE (O.) : Über die Indikation der Bluttransfusion bei agranulocytose (*Wien. Klin. Woch.*, 10, 1928).
- HUDELO et RABUT : Incidents et accidents de la bismuthothérapie (*Presse Méd.*, 19, 1924).
- HUEBER : Agranulocytose comme symptôme dans les affections aiguës (*Frankf. Ztschr. Path.*, 1930).
- INGELS : Deux cas de guérison sur neuf cas d'agranulocytose (*J. of Amer. Med. Ass.*, avril 1931).

- JACOB et DOUADY : L'agranulocytose après chysothérapie (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, mai 1930).
- JANZ : Diagnostik der Agranulozytose (*Med. Klin.*, 24 mai 1929).
- JEDLIČKA : Formules hématologiques anormales au cours des septicémies (*Le Sang*, 1, 1928).
- JULIUSBERG : Wismuthschädigungen (In *Jadassohn Handbuch f. Haut u. Geschlechts Krankh.*).
- KAMMEREL : Aspects cliniques de l'agranulocytose (*Med. Klin.*, novembre 1929).
- KERL (W.) : Salvarsanschädigungen (In *Jadassohn Handbuch f. Haut u. Geschlechts Krankh.*).
- KRUMBHAAAR : Leukemoïd blood pictures in various clinical conditions (*Amer. J. of Med Sc.*, octobre 1926).
- LABBÉ (M.) : Purpura hémorragique aigu post-arsénical (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, p. 786, 1919).
- LAKAYE : Purpura hémorragique mortel après l'acétylarsan (*Le Scalpel*, 27 juillet 1929).
- LANDSBERG : Agranulozytose mit Nekrosen der ausseren Haut (*Klin. Woch.*, 1930).
- LANDSBERG : Lésions de la peau dans l'agranulocytose (*Med. Klin.*, 29 août 1929).
- LANGERON, DEFAUX et DANÈS : Purpura hémorragique et leucopénie (*Lyon Méd.*, décembre 1928).
- LANGERON, PRUVOST et POUYET : Purpura hémorragique agranulocytaire (*La Pédiatrie*, juillet 1930).
- LANGERON et POUYET : Pathogénie et Diagnostic de syndromes agranulocytaires (*J. de Méd. et Chir. prat.*, mars 1931).
- LAURÈS et KENIG : Un cas d'agranulocytose hémorragique (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 8 mai 1931).
- LEGEWIE : Nebenerscheinungen bei Wismuthbehandlung (*Klin. Woch.*, 1924).
- LEREDDE : Sur un cas de mort après l'arsénobenzol (*Bull. Soc. Fr. Derm.*, 1922).
- LESPINE et FÉROND : Purpuras postarsénobenzoliques (*Le Sang*, 3, 1927).

- LEUCHTENBERGER : Die agranulozytose und ihre Therapie (*Therapie der Gegenwart*, avril 1930).
- LINDSAY, RICE, SELLINGER : Purpura hémorragique postarsénobenzolique (*South. Med. J.*, août 1930).
- LORTAT-JACOB, FLANDIN et POUMEAU-DELILLE : L'agranulocytose postarsénobenzolique (*Bull. Soc. F. Derm.*, 8, 1929).
- LOUSTE, DUCOURTIOUX et LOTTE : Purpura postarsénobenzolique d'alarme (*Bull. Soc. Fr. Derm.*, 1926).
- LOVETT : Angina agranulocytica (anatomie pathologique) (*J. of Amer. Med. Ass.*, 9, 1924).
- MAZET et DUMAS : Contribution à l'étude d'agranulocytose (*Paris Méd.*, 26 septembre 1931).
- MAYER : Lésion de l'app. granuleux après la thérapie arsénobenzolique (*Méd. Klin*, 23 mai 1930).
- MARCOZZI : Des certaines modifications du sang pendant le traitement bismuthique (*Giorn. di Clin. Méd. Parma*, 7, 1925).
- MERKLEN et WOLFF : Les leucopénies (*Le Sang*, 2, 1931).
- MIENICKI : Un cas de complication hémorragique après bismuth (*Przeegl. Derm.*, juillet 1929).
- MILOSLAVITCH et MURPHY : Les syndromes agranulocytaires (*Amer. J. of Clin. Path.*, janvier 1931).
- MILIAN (G.) : Les accidents de la thérapie arsénicale (*Revue Générale*) (*Paris Méd.*, 1924).
- MOUQUIN et FLEURY : Syndromes agranulocytaires frustes suivis de guérison (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, mai 1929).
- PIETTE : Histopathology of angina agran. (*J. of Amer. Med. Ass.*, 84, 1924).
- PÖUZIN-MALÈGUE (Mme) : A propos d'un cas d'agranulocytose postarsénobenzolique (*Bull. Soc. Med. Hôp.*, 1928).
- POUYET : L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires (*Thèse de Lille*, 1930).
- RABUT et OURY : Le purpura au cours des intoxications par l'arsénobenzol (*Presse Méd.*, septembre 1922).
- RICCITELLI : Relation de l'agr. et des autres maladies du sang (*Diagnosi*, mars 1930).

- ROBERTS et KRACKE : Agranulocytosis (*J. of Amer. Med. Ass.*, mars 1930).
- ROHNER, BALDRIDGE et HAUSMAN : Purpura agr. chez un homme travaillant le benzol (*Arch. Path. et Lab. Méd.*, 1926).
- ROSE et HOUSER : Identity of so-called angina agran. (*Arch. Int. Med.*, t. 43, 1929).
- ROSENTHAL : Aspect hématologique d'agran. accompagné d'extrême-leucopénie (*Am. J. Clin. Path.*, janvier 1931).
- RÖSKAM : Les purpura; III^e Congrès de Dermat. de langue franc., (1926).
- SCHULTZ (W.) : Über Agranulocytose (*Münch Med. Woch.*, 1928).
- SELLING : Benzol und Leukotoxin (*Beitrage zur Path. Anat.*, 7, 51, 1911).
- SÉZARY et BOUCHER : L'agranulocytose post bismuthique (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 27 novembre 1931).
- SICARD (P.-H.) : Anémie aplastique et purpura postarsénobenzolique (*Thèse de Paris*, 1926).
- SIMON CLÉMENT : Un nouveau mode d'intoxication par l'arsénobenzol (*Bull. Méd.*, février 1929).
- SMITH : Agranulocytosis (*Long Island Med. J.*, décembre 1930).
- SPANIER : Salvarsan Dermatitis mit agran. Symptomen Komplex (*Derm. Woch.*, août 1931).
- SPENGLER : Pronostic de l'agranulocytose (*Wien. Klin. Woch.*, 2, 1930).
- SCRINSON et PECHUR : Le purpura comme complication de la salvarsanothérapie (*Russki Vestnik. Derm.*, mai 1929).
- STEINERT : Agranulocytaire und verwandte Symptomen Komplexe bei der Luesbehandlung (*Ztschrift f. Haut u. Geschl. Krank.*, 1, 1930).
- STERN et HARTMANN : Über die Merkmale seltener Bluterkrankungen (*Klin. Woch.*, juin 1928).
- STOCKÉ : L'Agranulocytose (*Folia haemat.*, 1-2, 1930).
- TEMPKA : De l'agranulocytose (*Pol. Arch. Med. Wewn.*, décembre 1926).

- THOMPSON : Abnormalities in the white cell response (*Amer. J. of Med. Sc.*, septembre 1931).
- ULRICHS : Traitement de l'agran. par l'extrait d'organes (*Münch. Med. Woch.*, octobre 1931).
- VERSÉ : Pathologisch-anatomische Befunde bei agran. (*Deut. Med. Woch.*, 44, 1922).
- WEIL (P.-E.) et ISCH-WALL : Les états hémorragiques postarsénobenzoliques (*Presse Méd.*, 28 juillet 1923).
- WILSON : The agranulocytosis (*Amer. J. of Med. Sc.*, t. 177, 1930).
- WEISSENBACH et G. BASCH : Les purpuras (*Monde Méd.*, 15 janvier 1932).
- WHEELIHAN : Syndrome agr. causé par l'administration d'arsenic. (*Amer. J. of Dis of Child*, 1928).
- ZADEK : Zur Frage der Agranulozytose (*Deut. Med. Woch.*, 44, 1929).
-

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.	LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.	LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
BRULÉ	Pathologie médicale.	LIAN	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	MONDOR	Pathologie chirurgicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
CATHALA	Pathologie médicale.	MOULONQUET	Pathologie chirurgicale.
CHABROL	Pathologie médicale.	MOURE	Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	OBERLING	Anatomie pathologique.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	OLIVIER	Anatomie.
DOGNON	Physique.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
DONZELOT	Pathologie médicale.	PORTES	Obstétrique.
ECALLE	Obstétrique.	QUENU	Pathologie chirurgicale.
FEY	Urologie.	RICHEZ	Physiologie.
GASTINEL	Bactériologie.	SANNIE	Chimie biologique.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.	SÉZARY	Dermatologie et syph- iligraphie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	VALLERY - RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HARVIER	Pathologie médicale.	VELTER	Ophthalmologie.
HAZARD	Pharmacologie.	VERNE	Histologie.
HOVELACQUE	Anatomie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.		
HUTINEL	Pathologie médicale.		
JOANNON	Hygiène.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
QUÉNIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
LEQUEUX	Obstétrique.	REITTERER	Histologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.	ZIMMERN	Physique.

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

